

Nutzenbewertung

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Belumosudil

Datum der Veröffentlichung: 3. August 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	16
2.3.1 Mortalität.....	17
2.3.2 Morbidität.....	17
2.3.3 Sicherheit	23
2.3.4 Erhebungszeitpunkte	24
2.4 Statistische Methoden.....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	34
3.3 Morbidität	35
3.4 Lebensqualität.....	37
3.5 Sicherheit	37
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	41
4.1 Design und Methodik der Studie.....	41
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	44
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	45
4.4 Mortalität	45
4.5 Morbidität	45
4.6 Lebensqualität.....	46
4.7 Sicherheit	46
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	49
Referenzen	51
Anhang	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ROCKstar (KD025-213).....	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ROCKstar (KD025-213)	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ROCKstar (KD025-213)	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ROCKstar (KD025-213).....	16
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ROCKstar (KD025-213)	24
Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie ROCKstar (KD025-213) (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022).....	27
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	28
Tabelle 9: Angaben zur systemischen cGvHD-Vorthherapie; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	31
Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	32
Tabelle 11: cGvHD-Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	33
Tabelle 12: Nicht-cGvHD-Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	33
Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	34
Tabelle 14: Ergebnisse zum cGvHD-Ansprechen (CR berücksichtigt, ORR ergänzend dargestellt); Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	35
Tabelle 15: Ergebnisse zur Lee-Symptom-Skala; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	35
Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	37
Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	38
Tabelle 18: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	39

Tabelle 19: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)	40
Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ROCKstar (KD025-213)	49
Tabelle 21: Ergebnisse zum Kortikosteroid-Absetzen; Studie KD025-213, mITT-Population (finaler Datenschnitt: 01.09.2022).....	58

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BID	Zweimal täglich
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
ECP	Extrakorporale Photopherese
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FFS	Failure-Free Survival (Überleben ohne Therapieversagen)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCT	Hematopoietic cell transplantation (hämatopoetische Zelltransplantation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
LSS	Lee-Symptom-Skala
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modifizierte Intention to-Treat-Population
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
NIH	National Institutes of Health
ORR	Objective Response Rate (Gesamtansprechrage)
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
P-ROM	Photographic Range of Motion
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich

QOD	Jeden zweiten Tag
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Belumosudil ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Personen und Personengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Belumosudil zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Belumosudil in seiner Sitzung am 28. Juli 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 4. Mai 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. August 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Personenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Belumosudil (Rezurock®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Standarddosierung 200 mg einmal täglich (QD) oral zu einer Mahlzeit. Eine Dosierung von 200 mg zweimal täglich (BID) ist möglich, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden. Die Behandlung von Belumosudil wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität empfohlen [11].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zu Belumosudil				
ROCKstar (KD025-213) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Belumosudil herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Belumosudil [10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ROCKstar (KD025-213) [4, 5, 6]
- Fachinformation zu Belumosudil [11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Belumosudil im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ROCKstar (KD025-213). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert. Gemäß Fachinformation ist Belumosudil 200 mg einmal täglich (QD) die empfohlene Standarddosierung und damit die maßgebliche Intervention für die Nutzenbewertung. Die Dosierung 200 mg zweimal täglich (BID) ist keine gleichrangige Standarddosierung, sondern eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren, um eine verringerte Belumosudil-Exposition auszugleichen. Da es sich hierbei um ein spezifisches Interaktionsmanagement handelt, wird die BID-Dosierung nicht als separater Bewertungsarm herangezogen [11]. Daher wird dem Vorgehen des pU in Modul 4 gefolgt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ROCKstar (KD025-213)

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Design ROCKstar (KD025-213) war eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie ohne Vergleichsarm zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Personen mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 zu Belumosudil 200 mg einmal täglich (Arm A) ¹⁾ oder Belumosudil 200 mg zweimal täglich (Arm B) randomisiert. Stratifiziert wurde nach vorheriger Ibrutinib-Therapie gegen cGvHD (ja/nein) und nach schwerer cGvHD ²⁾ (ja/nein).

Charakteristikum	Beschreibung
	Studienablauf • Screening-Phase (bis zu 14 Tage vor Zyklus 1 Tag 1) • Behandlungsphase (kontinuierlich in 28-Tage-Zyklen) • End of Treatment (innerhalb von 7 Tagen) • Follow-up (nach 28 Tagen) • Long-Term Follow-up (alle 3 Monate) Die Behandlung wurde bis zu klinisch signifikanter cGvHD-Progression³⁾ mit Bedarf einer neuen systemischen cGvHD-Therapie, histologischem Rezidiv der Grunderkrankung, inakzeptabler Toxizität, Prüfarztsentscheidung, Wunsch/Widerruf der teilnehmenden Person, Lost-to-Follow-up, Sponsorentscheidung oder Tod (je nachdem, was zuerst eintritt) fortgesetzt.
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Alter ≥ 12 Jahre und Gewicht ≥ 40 kg und Zustand nach allogener hämatopoetischer Zelltransplantation • Vorbehandlung mit mindestens 2 und höchstens 5 systemischen Therapielinien für cGvHD • Stabile Glukokortikoid-Behandlung über mindestens 2 Wochen vor Screening • Persistierende cGvHD-Manifestationen und Indikation für systemische Therapie • Karnofsky- (Alter ≥ 16 Jahre) bzw. Lansky-Performance-Status (< 16 Jahre): ≥ 60 • Ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion ◦ absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ◦ Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$ ohne durchgeführte Transfusion innerhalb von 72 Stunden ◦ AST/ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$ ◦ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, GFR/eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ⁴⁾ Wesentliche Ausschlusskriterien • Histologisches Rezidiv der Grunderkrankung oder posttransplantative lymphoproliferative Erkrankung zum Zeitpunkt der Voruntersuchung • Aktuelle Behandlung mit Ibrutinib. Eine vorherige Behandlung mit Ibrutinib ist zulässig, sofern vor der Randomisierung eine Auswaschphase von mindestens 28 Tagen eingehalten wurde. • Andere relevante Malignität innerhalb von 3 Jahren, mit eng definierten Ausnahmen: ◦ Vollständig reseziertes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut ◦ Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses ◦ Reseziertes duktales Carcinoma in situ der Brust ◦ Prostatakrebs mit einem Gleason-Score < 6 und stabilem PSA-Wert über 12 Monate • Aktive Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV-Anamnese • QTc(F) > 480 ms • FEV1 ≤ 39 % bzw. NIH-Lungenscore 3 • Behandlung mit nicht-cGvHD-bezogenen Prüfpräparaten, Prüfgeräten oder Prüfprozeduren innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: 248 (1. September 2022, Database Lock) Eingeschlossen: N = 152 Intervention A (Belumosudil 200 mg QD): N = 77 Intervention B (Belumosudil 200 mg BID): N = 75 (nicht relevant für Nutzenbewertung)

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 34 Studienzentren in den USA Studienzeitraum • Studienbeginn: 11. Oktober 2018 • Erste Person, erste Randomisierung: k. A. • Letzte Person, letzte Visite: 11. Dezember 2023 Datenschnitte • 19. Februar 2020 (Primäranalyse) • 1. September 2022 (finaler Erwachsenen-Datenschnitt) • 11. Dezember 2023 (separater finaler Adoleszenten-Datenschnitt)⁵⁾ Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt vom 1. September 2022 herangezogen.
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt • Gesamtansprechrate (ORR) Sekundäre Endpunkte • Dauer des Ansprechens (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen • Ansprechrate nach Organsystem • Zeit bis zur nächsten Therapie • Anteil Personen mit CR und PR (Bestes Ansprechen) • Veränderung der Kortikosteroiddosis • Veränderung der Calcineurin-Inhibitor-Dosis • Veränderung der globalen cGvHD-Schweregradeinschätzung (Einschätzung von Prüfarzt/Prüfärztin) • Failure-free Survival (FFS) • Veränderung der Lee-Symptom-Skala (LSS) • Veränderung der Symptomaktivität (patientenberichtet)⁶⁾ • Gesamtüberleben • Sicherheit und Verträglichkeit Explorative Endpunkte • PROMIS-Global-Health-Subscores für körperliche und psychische Funktionsfähigkeit⁶⁾ • Gesamtansprechrate nach Kadmon Algorithmic Response Assessment • Veränderung der Expression relevanter Biomarker

¹⁾ Die für die Nutzenbewertung relevante Dosis ist Belumosudil 200 mg QD gemäß Zulassung [11].

²⁾ Eine schwere cGvHD ist definiert als mindestens ein Organ mit einem Score von 3 oder ein Lungenscore von 2 oder 3.

³⁾ Bei Progression der cGvHD gemäß NIH-Kriterien konnten Personen die Behandlung mit Belumosudil fortführen, sofern keine neue systemische Therapie geplant war. Die weitere Behandlung erfolgte nach erneuter Bewertung und nach Ermessen des Prüfpersonals bis zum Vorliegen eines Absetzkriteriums.

⁴⁾ Unter Verwendung der MDRD-4-Formel (bei einem Alter von ≥ 18 Jahren) oder unter Verwendung der Bedside-Schwartz-Formel (bei einem Alter von < 18 Jahren).

⁵⁾ Angaben gemäß EPAR zu Belumosudil [2]. Für die 3 adoleszenten Personen wird ein separater Datenschnitt vom 11. Dezember 2023 ausgewiesen; der zugehörige Studienbericht bzw. das Addendum zu diesem liegen nicht vor. Die 3 Jugendlichen sind nicht im finalen Erwachsenen-Datenschnitt vom 1. September 2022 enthalten. Von den 3 Jugendlichen ist 1 Person dem Arm A (200 mg QD) zugeordnet worden.

⁶⁾ Die Endpunkte könnten potentiell patientenrelevant sein. Da sie in Modul 4 jedoch nicht als bewertungsrelevante patientenrelevante Endpunkte herangezogen wurden und nicht hinsichtlich Patientenrelevanz und Validität beschrieben wurden, ist eine abschließende Einschätzung nicht möglich.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: zweimal täglich; cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CR: vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EPAR: European Public Assessment Report; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; FFS: Failure-free Survival; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; LSS: Lee-Symptom-Skala; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NIH: National Institutes of Health; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielles Ansprechen; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; QD: einmal täglich; QTc(F): Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia; ULN: upper limit of normal

Protokolländerungen

Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 25.06.2018 datiert. Im Rahmen dieses Original-Protokolls wurden 135 Personen in die Studie aufgenommen und randomisiert. Bis zu dem für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen finalen Erwachsenen-Datenschnitt (01.09.2022) wurden insgesamt 4 Protokoll-Amendments zum Original-Protokoll vorgenommen. Ein weiteres Protokoll-Amendment 5 (14.03.2023) liegt zwar vor, erfolgte jedoch nach dem für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt und bleibt dementsprechend unberücksichtigt. Seit Einschluss der ersten Person in die Studie (11.10.2018) sind folgende relevante Änderungen vorgenommen worden (siehe Tabelle 3). Angaben zur Anzahl der Personen, die unter den Protokoll-Amendments eingeschlossen wurden, liegen nicht vor.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ROCKstar (KD025-213)

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1 vom 26.06.2019 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	Studienpopulation - Neben Erwachsenen werden auch Jugendliche eingeschlossen. Das Mindestalter im Einschlusskriterium wurde von ≥ 18 Jahre auf ≥ 12 Jahre abgesenkt. Einschlusskriterien - Für die Beurteilung des Leistungsstatus wurden altersabhängige Kriterien ergänzt: Karnofsky-Performance-Status für Teilnehmende ≥ 16 Jahre bzw. Lansky-Performance-Status für Teilnehmende < 16 Jahre. - Als zusätzliches Einschlusskriterium wurde ein Körpergewicht von ≥ 40 kg aufgenommen. Ausschlusskriterien - Das frühere Ausschlusskriterium zu einer systemischen Prüftherapie innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss wurde ersetzt. Ausgeschlossen wurden nun Patientinnen und Patienten, die vor dem Screening nicht für mindestens 2 Wochen auf einer stabilen Dosis systemischer cGvHD-Therapien waren. Withdrawal-/Abbruchkriterien und Behandlungsbeendigung - Unterscheidung zwischen NIH-definierter und klinisch signifikanter Progression: Die Fortführung der Behandlung wurde bis zur klinisch signifikanten Krankheitsprogression vorgesehen. Eine Progression nach NIH-Kriterien sollte nicht automatisch zur Beendigung führen, wenn keine neue systemische Therapie geplant ist; in solchen Fällen konnte eine Fortsetzung der Behandlung nach Ermessen der Prüferin beziehungsweise des Prüfers erfolgen. - Für Teilnehmende mit anhaltendem Ansprechen über 6 Monate und nach Absetzen anderer Immunsuppressiva über mindestens 3 Monate wurde ein Tapering-Schema ergänzt.

Amendment	Wesentliche Änderungen
	Studienbehandlung, Begleitmedikation und Dosisanpassungen • 28-Tage-Behandlungszyklen sollten bis zur klinisch signifikanten Progression fortgeführt werden, nicht lediglich bis zu einer nach NIH-Kriterien dokumentierten Progression. • Die zuvor allgemein beschriebenen zulässigen Begleittherapien wurden durch systemische Standardtherapien gegen cGvHD ersetzt; dabei wurde unter anderem Rituximab genannt. • Es wurde ergänzt, dass die Dosen bestimmter systemischer Therapien nach mindestens 4 Wochen Belumosudil-Behandlung nach Ermessen der Prüfarzte/Prüfärztinnen reduziert werden können. • Die vorherige allgemeine Empfehlung, CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht anzuwenden, wurde durch ein Verbot starker CYP3A4-Induktoren ersetzt. • Toxizitätsmanagement: Maßnahmen bei Grad-4-Organotoxizitäten, Leberfunktionstest-Erhöhrungen ab Grad ≥ 3 sowie anderen möglicherweise Belumosudil-bezogenen Toxizitäten ab Grad ≥ 3 wurden konkretisiert. Analysepopulationen • Alle randomisierten Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden nun als modifizierte Intention-to-Treat-Population (mITT) definiert; dies ersetzte die frühere Bezeichnung als ITT-Population.
Version 2 vom 01.06.2020 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	Studiendesign, Rekrutierung und Studiendauer • Anzahl der einzuschließenden Teilnehmenden wurde von 126 auf 166 erhöht; entsprechend wurden die erwarteten Fallzahlen je Behandlungsarm mit 83 Teilnehmenden beschrieben. • Einschlusszeitraum wurde von 12 Monaten auf 24 Monate verlängert. • Studienabschluss wurde auf ungefähr 4 Jahre nach Einschluss der ersten Person geändert. Withdrawal-/Abbruchkriterien und Behandlungsbeendigung • Bei Personen, deren cGvHD zum Zeitpunkt des Absetzens von Belumosudil nicht progredient war, sollte die Belumosudil-Dosis ausgeschlichen werden. Studienbehandlung • Die Regelungen zu begleitenden systemischen Immunsuppressiva wurden überarbeitet. Rituximab wird nicht als solche systemische immunsuppressive Prüftherapie für cGvHD betrachtet.
Version 3 vom 30.08.2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	Studiendesign, Langzeit-Follow-up und Extensions-Studie KD025-217 • Unter Amendment 3 sollen alle Personen (ausgenommen der 20 Jugendlichen) die Teilnahme an der Studie KD025-213 beenden, wenn sie entweder mindestens 6 Monate Belumosudil-Behandlung erhalten haben oder ein FFS-Ereignis (Failure-Free Survival, FFS: definiert als Therapiewechsel bei cGvHD, nicht-rezidivbedingte Mortalität oder erneutes Malignom) eingetreten ist. Personen können die Teilnahme an der Studie KD025-213 fortsetzen, sofern die Prüfstelle noch auf die IRB-Genehmigung der Rollover-Studie KD025-217 wartet. • Der Zeitraum der Langzeitnachbeobachtung (Long-Term Follow-up) wurde so angepasst, dass er nach Eintritt eines FFS-Ereignisses oder bei Studienabschluss endet, je nachdem, was zuerst eintritt. Withdrawal-Kriterien und Studienbehandlung • In den Withdrawal-Kriterien wurde klargestellt, dass ein Belumosudil-Therapieversagen zur Beendigung der Studienteilnahme bzw. zum Abbruch der Studienbehandlung führt.

Amendment	Wesentliche Änderungen
	Die frühere Aussage, dass Cytochrom-P450-3A4-Induktoren (CYP3A4-Induktoren) verboten sind, wurde entfernt. Die frühere allgemeine Vorsichtsformulierung „Other CYP3A4 inhibitors / inducers should be used with caution“ wurde ebenfalls entfernt. Neu hinzugefügt wurde die Aussage: Die Anwendung starker Cytochrom-P450-3A4-Induktoren (strong CYP3A4 inducers) verringert die Belumosudil-Exposition.
Version 4 vom 21.04.2022 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	- Die verbleibenden geeigneten jugendlichen Personen werden in die Studie mit Belumosudil 200 mg QD eingeschlossen. - Es soll keine weitere Randomisierung erfolgen. - Es sollen keine Stratifizierungsfaktoren mehr angewendet werden. - Jugendliche, die einen Protonenpumpenhemmer oder einen starken Cytochrom-P450-3A4-Induktor einnehmen, beginnen an Zyklus 1, Tag 1 mit der erhöhten Dosis Belumosudil 200 mg zweimal täglich (BID). - Ruxolitinib wurde in die Liste der verbotenen Begleitmedikationen aufgenommen.

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; FFS: Failure-Free Survival; IRB: Institutional Review Board; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; mITT: Modifizierte Intention-to-treat-Population; NIH: National Institutes of Health; QD: einmal täglich.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ROCKstar (KD025-213)

Intervention
Dosierung - Belumosudil 200-mg-Tablette einmal täglich (QD) je Zyklus (28 Tage) mit Beginn Tag 1 des ersten Zyklus¹⁾ - An Tag 1 jedes Behandlungszyklus wird die Studienmedikation zur häuslichen Einnahme ausgegeben. Ab Zyklus 8 kann die Dosis zuhause oder in der Klinik eingenommen werden. Ab Zyklus 19, Tag 1 erfolgen die Klinikvisiten nur noch in jedem zweiten Behandlungszyklus, folglich wurde die Studienmedikation zur häuslichen Einnahme ausgegeben. - Orale Einnahme von Belumosudil soll innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit erfolgen. - Handhabung bei versäumter Dosis: Bei weniger als 12 Stunden sollte die Dosis nachgeholt werden; bei mehr als 12 Stunden sollte die Dosis ausgelassen und am nächsten Tag regulär weitergenommen werden. Dosisunterbrechung, Dosisreduktion und Wiederaufnahme - Bei klinisch signifikanter Toxizität sollte Belumosudil pausiert, die Dosis reduziert oder beendet werden; die konkrete Maßnahme richtete sich nach Schweregrad, Rückbildung und klinischer Beurteilung. - Eine Dosisunterbrechung war zur Toxizitätsbehandlung für bis zu 14 Tage erlaubt. - Wenn im 200-mg-QD-Arm eine Dosisreduktion erforderlich war, erfolgte die Reduktion auf 200 mg jeden zweiten Tag (QOD). - Nach Verträglichkeit der reduzierten Dosis über einen vollständigen Zyklus konnte die vorherige Dosis wieder aufgenommen werden. - Bei Leberwert-Erhöhen ab Grad 3 oder anderen klinisch signifikanten Toxizitäten ab Grad 3 sollte bis zur Rückbildung auf Grad 1 oder niedriger pausiert und bei Wiederaufnahme eine Dosisstufe niedriger fortgeführt werden. Ein erneutes Auftreten konnte eine weitere Pause, Dosisreduktion oder Beendigung erforderlich machen. Regeln zum Abbruch der Studienmedikation - Belumosudil sollte bei Grad-4-Organtoxizität, die mindestens möglicherweise mit Belumosudil zusammenhing, oder bei erneut auftretender relevanter Leberwert-Toxizität nach einer Wiederaufnahme beendet werden.

Intervention

- Behandlungspausen von mehr als 14 Tagen sowie mehr als 7 aufeinanderfolgende ausgelassene Einnahmetage führten grundsätzlich zur Beendigung, sofern keine genehmigte Fortführung vorlag.
- Der Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie galt als neue Behandlungslinie und Belumosudil-Therapieversagen; die Behandlung musste beendet werden.
- Eine Kortikosteroid-Erhöhung, die nicht innerhalb von 6 Wochen auf die Ausgangsdosis zurückgeführt werden konnte, sowie mehr als 2 cGvHD-Flare-Episoden mit erforderlicher Kortikosteroid-Erhöhung innerhalb der ersten 6 Monate galten als Belumosudil-Therapieversagen.
- Bei klinisch signifikanter Progression sollte die Behandlung beendet werden; eine NIH-Progression ohne Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie führte nicht automatisch zur Beendigung.
- Bei fehlendem Ansprechen nach 12 Behandlungszyklen sollte die Behandlung beendet werden, wenn nach ärztlicher Einschätzung kein klinischer Nutzen bestand.
- Die Behandlung konnte beendet werden, wenn eine Fortführung als nachteilig eingeschätzt wurde. Patientinnen und Patienten konnten die Behandlung ebenfalls jederzeit beenden, wobei sichere Beendigungsabläufe ärztlich besprochen werden sollten.

Erlaubte Begleitmedikation

- Stabile systemische Standard-of-Care-cGvHD-Therapien waren erlaubt, darunter Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Ciclosporin, Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Rituximab oder extrakorporale Photopherese, sofern Dosis beziehungsweise Schema stabil blieben.
- Glukokortikoide (Regelungen zum Ausschleichen siehe unten)
- Anpassungen zur Aufrechterhaltung therapeutischer Wirkspiegel waren erlaubt und galten nicht als relevante Änderung von Dosis oder Schema.
- Topische oder organspezifische cGvHD-Therapien waren erlaubt; ihre Anwendung sollte dokumentiert werden.

Ausschleichen von Kortikosteroiden

- Kortikosteroide durften nach mindestens 2 Wochen Belumosudil-Behandlung nach Prüfpersonal-Ermessen reduziert werden.
- Vorübergehende Dosiserhöhungen wegen cGvHD-Flares waren erlaubt unter folgenden Bedingungen: Dosis darf 1 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent nicht überschreiten; die erhöhte Dosis muss innerhalb von 6 Wochen auf die Ausgangsdosis reduziert werden.
- Ausbleibende Rückkehr zur Ausgangsdosis nach 6 Wochen galt als Behandlungsversagen. Mehr als 2 Flare-Episoden mit Kortikosteroiderhöhung innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate galten ebenfalls als Behandlungsversagen.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Experimentelle systemische immunsuppressive Arzneimittel zur Behandlung der cGvHD
- Gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib
- Der Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie war nicht mit einer Fortführung von Belumosudil vereinbar, sondern galt als neue Behandlungslinie und Belumosudil-Therapieversagen.
- Dosiserhöhungen systemischer Standard-of-Care-cGvHD-Therapien über die Ausgangsdosis hinaus waren nicht erlaubt; ausgenommen waren Anpassungen zur Aufrechterhaltung therapeutischer Wirkspiegel.
- Kortikosteroid-Erhöhung außerhalb der definierten Flare-Regeln, insbesondere über 1 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent oder ohne Rückführung auf die Ausgangsdosis innerhalb von 6 Wochen, waren nicht mit einer regulären Fortführung von Belumosudil vereinbar.

Tapering/Ausschleichen von Belumosudil

- Belumosudil sollte nach anhaltendem Ansprechen über 6 Monate ausgeschlichen werden und zusätzlich mussten alle anderen Immunsuppressiva für mindestens 3 Monate beendet sein.
- Dann erfolgte die Reduktion von 200 mg QD auf 200 mg QOD für 2 Zyklen.
- Nach 2 Zyklen mit 200 mg QOD: Beendigung von Belumosudil.

Intervention
- Bei Beendigung der Belumosudil-Behandlung ohne cGvHD-Progression und ohne Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sollte ebenfalls ein Ausschleichen erfolgen. - Die Reduktion sollte dabei alle 2 Zyklen entsprechend dem oben genannten Schema erfolgen.

¹⁾ Die Anwendung starker CYP3A4-Induktoren und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) vermindert die Belumosudil-Exposition. Patientinnen und Patienten, die starke CYP3A4-Induktoren oder PPI erhalten und mit 200 mg einmal täglich dosiert werden, können nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers auf 200 mg zweimal täglich umgestellt werden.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; NIH: National Institutes of Health; PPI: Protonenpumpeninhibitor; QD: einmal täglich; QOD: jeden zweiten Tag

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ROCKstar (KD025-213)

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
cGvHD-Ansprechen CR ORR ¹⁾ DOR	Morbidität	Ja	Ja Ergänzend ²⁾ Nein
Kortikosteroid-Absetzen		Ja	Nein ³⁾
Symptomatik mittels Lee-Symptom-Skala		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt ergänzend in der Nutzenbewertung. Nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2.

³⁾ Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt aus Transparenzgründen im Anhang. Nähere Informationen siehe Kapitel 2.3.2.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CR: vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; ORR: Gesamtansprechrate; pU: pharmazeutischer Unternehmer

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben wurde als Zeitraum von der ersten Gabe von Belumosudil bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation sowie während der Langzeitnachbeobachtung (Long-Term Follow-up) erfasst. In der Langzeitnachbeobachtung sollten die Patientinnen und Patienten etwa alle 12 Wochen kontaktiert werden, um den Überlebensstatus zu bestätigen. Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum im Beobachtungszeitraum wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur in Teilen nachvollziehbar. Bei einem potentiellen Studien- bzw. Behandlungsabbruch ist nicht ausreichend nachvollziehbar, ob und wie der Überlebensstatus weiter erhoben wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts ist grundsätzlich valide.

2.3.2 Morbidität

cGvHD-Ansprechen

Das cGvHD-Ansprechen als komplettes Ansprechen (CR) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der primäre Endpunkt ORR wird aufgrund unklarer Operationalisierung und unklarer Patientenrelevanz als primärer Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der sekundäre Endpunkt DOR wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Der primäre Endpunkt der Studie ist die **ORR**, definiert als Anteil der Personen mit einem besten Gesamtansprechen in Form eines kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) zu irgendeinem Post-Baseline-Bewertungszeitpunkt, jeweils beurteilt gegenüber Baseline (Zyklus 1, Tag 1).

Die Bewertung des Ansprechens erfolgt gemäß Studienunterlagen durch das Prüfpersonal und soll im Studienverlauf, wenn möglich, immer wieder durch dieselbe Person durchgeführt werden. Das Ansprechen wird auf Grundlage der 2014 National Institutes of Health Consensus Development Project Criteria for Clinical Trials in chronic Graft-versus-Host Disease bewertet. Im **cGvHD Activity Assessment for Clinician** werden die Befunde zur cGvHD-Erkrankung dokumentiert (Erhebungsebene). Anschließend werden die Angaben zum **cGvHD-Ansprechen in Ansprechkategorien (CR oder PR)** entsprechend der NIH-Kriterien überführt (Zuordnungsebene). Nähere Informationen hierzu siehe Anhang.

Die **Erhebungsebene** umfasst 9 Organdomänen sowie ein Global Severity Rating und wird im Rahmen der ärztlichen Untersuchung dokumentiert. Die 6 Domänen „Haut“, „Mund“, „Augen“, „Lunge“, „Leber“ sowie „Gelenke und Faszien“ werden anhand des klinischen Befunds zum Zeitpunkt der Visite erhoben. Die Hautbewertung basiert auf dem prozentualen Anteil der betroffenen Körperoberfläche sowie auf sklerotischen Merkmalen. Die Mundbewertung erfasst Erythem, lichenoiden Veränderungen und Ulzerationen. Die Augenbewertung berücksichtigt neben dem klinischen Befund auch funktionale Einschränkungen im Alltag, etwa den Bedarf an Augentropfen und Sehbeeinträchtigungen. Die Lungenbewertung umfasst einen symptombezogenen Score sowie objektive spirometrische Messwerte (FEV1, FVC). Die Leberbewertung basiert auf Laborwerten (ALT, alkalische Phosphatase, Gesamtbilirubin). Gelenke und Faszien werden anhand des Bewegungsausmaßes und des P-ROM-Scores bewertet. Demgegenüber beziehen sich 3 Domänen, nämlich Ösophagus, oberer Gastrointestinaltrakt und unterer Gastrointestinaltrakt, ausdrücklich auf die Symptombelastung der vergangenen 7 Tage. Die Erhebung dieser Bereiche erfolgt mithilfe eines Interviews retrospektiv bezogen auf die vorangegangene Woche (letzten 7 Tage). Das Global Severity Rating stellt eine zusammenfassende ärztliche Einschätzung der Gesamtschwere der cGvHD-Symptomatik zur Visite auf einer Skala von 0 bis 10 dar.

Im zweiten Schritt erfolgt auf der **Zuordnungsebene** die Einordnung der zuvor mittels cGvHD Activity Assessment for Clinician dokumentierten Befunde. Dabei wird kein übergreifender Gesamtscore gebildet. Stattdessen wird für jeden einzelnen Organ- und Funktionsbereich separat und im Vergleich zu Baseline geprüft, ob eine Verbesserung, ein unveränderter Befund oder eine Verschlechterung vorliegt. Anhand der hierfür vorab definierten Ansprechkriterien wird der jeweilige Bereich einer CR oder PR zugeordnet. Auf dieser Grundlage wird anschließend abgeleitet, ob eine Person im Sinne der ORR als Responder gilt (CR oder PR).

- Ein CR bedeutet, dass alle Manifestationen der cGvHD in jedem betroffenen Organ bzw. an jeder betroffenen Stelle zurückgebildet sind.
- Ein PR bedeutet, dass sich mindestens ein Organ oder eine Stelle verbessert, ohne dass in einem anderen Organ oder an einer anderen Stelle eine Progression dokumentiert wird.

Personen ohne verwertbare Post-Baseline-Ansprechbewertung bzw. ohne dokumentiertes CR oder PR wurden für die ORR nicht als Responder gewertet. Ein Ansprechen, das erst ab Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie dokumentiert wurde, wurde für die ORR nicht berücksichtigt, da eine spätere Verbesserung potentiell durch die nachfolgende Therapie beeinflusst sein konnte.

Die **DOR** wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie erfasst. Die DOR wurde ausschließlich für Personen ausgewertet, die gemäß der primären ORR-Definition als Responder eingestuft wurden (Responder-Population). Die Studienunterlagen unterscheiden mehrere DOR-Definitionen. Die primäre DOR-Definition, welche in Modul 4 berichtet wird, ist definiert als Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung gegenüber dem besten Ansprechen, beispielsweise von CR zu PR oder von PR zu Lack of Response (fehlendes Ansprechen).

Bewertung

Die Operationalisierung der **ORR** ist weitestgehend nachvollziehbar. Limitationen ergeben sich insbesondere daraus, dass die Ansprechbewertung auf einer prüfartzbasierten Erhebung und Einordnung beruht. Das cGvHD Activity Assessment for Clinician ist per se kein unmittelbar patientenberichteter Symptomfragebogen, sondern eine ärztlich dokumentierte Bewertung klinischer Befunde. Zwar enthalten einzelne Domänen symptomnahe Aspekte, etwa trockene Augen, Schluckbeschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Luftnot oder

Bewegungseinschränkungen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Domänen wird durch das Prüfpersonal erhoben, klassifiziert und anhand vordefinierter Regeln bewertet. Eine Ausnahme bilden die Domänen Ösophagus, oberer Gastrointestinaltrakt und unterer Gastrointestinaltrakt: Diese werden ausdrücklich auf Basis der Symptombelastung der vergangenen 7 Tage erhoben und mithilfe eines Interviews erfasst, sodass insoweit die Patientenperspektive unmittelbar einbezogen wird. Aus den vorliegenden Unterlagen geht dabei nicht hinreichend hervor, auf welcher konkreten Informationsgrundlage das Prüfpersonal die übrigen Domänen bewertet hat, also ob die Angaben unmittelbar aus einer Patientenbefragung, aus der klinischen Untersuchung, aus der medizinischen Dokumentation oder aus einer Kombination dieser Informationsquellen abgeleitet wurden.

Eine Bestätigung einer CR oder PR durch ein unabhängiges zentrales Komitee war nicht vorgesehen. Ebenso wurde kein bestätigtes Ansprechen gefordert, ein einmalig dokumentiertes CR oder PR genügte, ohne dass eine Folgevisite das Ansprechen bestätigen musste. Zwar sieht das Protokoll vor, dass möglichst dieselbe Person die Bewertungen über den gesamten Studienverlauf vornehmen soll, jedoch ist diese Anforderung nicht verbindlich. Eine zusätzliche Unsicherheit betrifft das Global Severity Rating. Dieses wird als globale ärztliche Schweregradeinschätzung der GvHD-Symptome auf einer 0-bis-10-Skala erhoben und bildet keine einzelne Organdomäne ab, sondern eine zusammenfassende klinische Gesamteinschätzung. Es bleibt unklar, anhand welcher konkreten Kriterien die Einstufung vorgenommen wurde. Zudem konnte den Unterlagen nicht entnommen werden, ob oder wie eine Veränderung dieses Ratings in die Gesamtbewertung des Ansprechens eingeflossen ist, also ob eine Verbesserung des Global Severity Rating allein ein partielles Ansprechen begründen konnte. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass gemäß Lee et al. [8] nach den NIH-Kriterien das Ansprechen ausschließlich auf den 9 Organdomänen basiert (Haut, Mund, Leber, oberer Gastrointestinaltrakt, unterer Gastrointestinaltrakt, Ösophagus, Lunge, Augen, Gelenke/Faszien) und das Global Severity Rating konzeptionell nicht in die ORR-Berechnung eingeht. Ob dies in der vorliegenden Studie tatsächlich so umgesetzt wurde, ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Die Operationalisierung der **DOR** ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

ORR und DOR bilden keine direkt patientenberichteten Endpunkte ab. Beide Endpunkte basieren auf dem cGvHD Activity Assessment for Clinician, einem prüfartzbasierten Instrument, das verschiedene Organ- und Funktionsbereiche klinisch erfasst, bewertet und in Schweregrade einordnet. Das Assessment umfasst sowohl symptomnahe Domänen, etwa trockene Augen, Schluckbeschwerden, gastrointestinale Beschwerden, Luftnot und Bewegungseinschränkungen, als auch klinisch-objektive, funktionsdiagnostische und laborchemische Komponenten, darunter Haut- und Mundbefunde, spirometrische Parameter (FEV1, FVC), den Bewegungsumfang bei Gelenken und Faszien (P-ROM) sowie Leberlaborwerte. Die überwiegende Mehrzahl dieser Domänen wird durch das Prüfpersonal erhoben; eine Ausnahme bilden die Domänen Ösophagus, oberer Gastrointestinaltrakt und unterer Gastrointestinaltrakt, die ausdrücklich auf Basis der Symptombelastung der vergangenen 7 Tage mithilfe eines Interviews erfasst werden, sodass insoweit die Patientenperspektive unmittelbar einbezogen wird. In welchem Umfang Angaben der Patientinnen und Patienten selbst in die Bewertung der übrigen Domänen eingeflossen sind, bleibt unklar. Ein dokumentiertes Ansprechen gemäß ORR-Definition ist daher nicht zwingend gleichbedeutend mit einer unmittelbar wahrgenommenen Symptomverbesserung und kann auch rein auf einer Verbesserung von Laborparametern basieren, die einzeln betrachtet per se nicht patientenrelevant sind. Allerdings müssen für die CR alle Manifestationen der cGvHD in jedem betroffenen Organ bzw. an jeder betroffenen Stelle

zurückgebildet sein, sodass in diesem Fall unerheblich ist, dass zur Erfassung der Krankheitsaktivität u. a. auch Laborparameter umfasst sind.

Gleichwohl kommt ORR und DOR bei der cGvHD eine klinisch relevante Bedeutung für Therapieentscheidungen zu. Das Ansprechen auf eine systemische Therapie gilt als zentrales Kriterium für die Weiterführung oder den Wechsel der Behandlung: Fehlendes oder unzureichendes Ansprechen innerhalb von 8 bis 12 Wochen begründet die Einleitung einer Folgetherapie, während ein anhaltendes Ansprechen, das Ausschleichen der systemischen Immunsuppression ermöglicht [1, 7]. Zugleich ist die Korrelation zwischen klinisch erhobenem Ansprechen und patientenwahrgenommener Verbesserung nicht vollständig validiert: In einer prospektiven Studie an 382 cGvHD-Patientinnen und -Patienten divergierten patientenberichtete Ansprechraten (71 %) und NIH-basierte klinische Ansprechraten (46 %) erheblich und wiesen nur eine begrenzte Korrelation auf [3]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die klinisch erhobene Ansprechraten nach 6 Monaten zwar mit dem FFS assoziiert ist, jedoch keine signifikante Korrelation mit dem Gesamtüberleben aufweist [9].

Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der zum Teil auf Laborparametern basierten Erhebung wird die Patientenrelevanz für ORR und DOR als unklar eingeschätzt.

Validität

Von Seiten des pU wurden keine Nachweise zur Validität der Endpunkte ORR und DOR vorgelegt. Aufgrund der unklaren Operationalisierung und der sich daraus ergebenden unklaren Patientenrelevanz wird die Validität nicht weiter bewertet. Nachfolgend werden dennoch ergänzend einige Aspekte zur Validität von ORR und DOR angemerkt.

Die ORR basiert auf den 2014 NIH-Ansprechkriterien, die ein standardisiertes Vorgehen zur Ansprechbeurteilung bei der cGvHD vorsehen [8]. Die Ansprechbeurteilung beruht auf vordefinierten Schwellenwerten für quantitative Messgrößen. Klinisch bedeutsame Verbesserungen, die unterhalb dieser Schwellenwerte liegen oder sich in anderen als den erfassten Messgrößen ausdrücken, werden nicht abgebildet; umgekehrt kann ein dokumentiertes Ansprechen vorliegen, das sich für die betroffene Person nicht in einer wahrnehmbaren Symptomverbesserung niederschlägt. Darüber hinaus bleibt der bisherige Krankheitsverlauf unberücksichtigt, sodass ein formal unveränderter Befund je nach Ausgangssituation klinisch unterschiedlich zu bewerten ist. Die Autoren der 2014-Kriterien weisen auf diese Einschränkungen selbst hin [8]. Ergänzend sehen die NIH-Kriterien globale Schwere- und Veränderungsskalen vor, sowohl durch das Prüfpersonal als auch patientenberichtet. Konzeptionell basiert die Overall Response auf den 9 Organomänen; ob und in welchem Umfang das Global Severity Rating darüber hinaus in die Ansprechbewertung der vorliegenden Studie eingeflossen ist, konnte den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Patientenberichtete und prüfpersonalbasierte Daten stehen im NIH-System damit nebeneinander, sind aber nicht zu einem einheitlichen Ansprechmaß integriert. Die Empfehlung, serielle Bewertungen möglichst durch dieselbe Person vornehmen zu lassen, verweist implizit auf eine bekannte Einschränkung der Reproduzierbarkeit [8].

In der Gesamtschau beschreiben die Autoren die 2014-Kriterien ausdrücklich als vorläufig und weiter validierungsbedürftig [8]. Da die DOR vollständig auf der Responder-Definition der ORR aufsetzt, gelten diese Einschränkungen für die DOR in gleicher Weise.

Symptomatik mittels Lee-Symptom-Skala (LSS)

Der Endpunkt LSS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die LSS erfasst die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch Symptome der cGvHD anhand von 30 Items in 7 Domänen. Die Domänen umfassen Haut (5 Items), Augen und Mund (6 Items), Atmung (5 Items), Ernährung und Verdauung (4 Items), Muskeln und Gelenke (4 Items), Energie (3 Items) sowie psychische und emotionale Symptome (3 Items). Die Items werden patientenberichtet auf einer Likert-Skala von 0 bis 4 erhoben, wobei 0 „überhaupt nicht“ und 4 „extrem“ entspricht. Höhere Werte stehen für eine stärkere Symptomlast. Die Erhebung war gemäß Studienprotokoll an Tag 1 der Zyklen 2 bis 5, anschließend an Tag 1 jedes zweiten weiteren Zyklus sowie zum Behandlungsende vorgesehen. Der Bezugszeitraum beträgt 7 Tage.

Für jede Domäne wird zunächst der Mittelwert der beantworteten Items gebildet, sofern mehr als 50 % der Items dieser Domäne beantwortet wurden. Dieser Rohwert von 0 bis 4 wird anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert, indem er durch 4 geteilt und mit 100 multipliziert wird. Der Gesamt-Score wird als Mittelwert der nicht fehlenden Domänenscores berechnet, sofern mehr als 50 % der Domänenscores nicht fehlend sind.

Bewertung

Die Operationalisierung der LSS ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen, da die LSS unmittelbar von den Patienten berichtete Symptome und Beeinträchtigungen erfasst. Die Skala bildet Beschwerden ab, die im Alltag der Betroffenen relevant sein können, darunter Haut-, Augen-, Mund-, Atem-, Ernährungs-, Verdauungs-, muskuloskelettale, energiebezogene sowie psychische und emotionale Symptome. Eine Verringerung der Symptomlast ist daher grundsätzlich geeignet, eine patientenrelevante Verbesserung der Morbidität abzubilden.

Validität

Von Seiten des pU wurden keine Nachweise zur Validität der Lee-Symptom-Skala vorgelegt. Die ursprüngliche Lee-Symptom-Skala verwendete einen 30-Tage-Bezugszeitraum (1 Monat); später wurde eine Fassung mit 7-Tage-Bezugszeitraum untersucht, da ein kürzerer Erinnerungszeitraum für Symptomabfragen in klinischen Studien als geeigneter gilt. In der Studie KD025-213 wurde die Lee-Symptom-Skala mit einem 7-Tage-Bezugszeitraum eingesetzt. Die psychometrischen Eigenschaften dieser 7-Tage-Version wurden bei 68 erwachsenen Personen mit symptomatischer aktiver cGvHD untersucht [12]. Die Test-Retest-Auswertung beruhte auf 40 Personen, deren Symptome zwischen den beiden Erhebungen nach eigener Einschätzung unverändert geblieben waren. Für den Gesamtscore zeigte sich eine gute interne Konsistenz mit Cronbachs Alpha von 0,84 für die 30-Item-Skala. Für die Subskalen Ernährung, Atmung und psychische Symptome lagen die Cronbach-Alpha-Werte hingegen unter 0,62. Die Test-Retest-Korrelation des Gesamtscores lag bei 0,79. Die Test-Retest-Korrelationen lagen für alle Subskalen mindestens bei 0,70 (Spannweite 0,70–0,89), sodass die zeitliche Stabilität bei unveränderter cGvHD insgesamt als akzeptabel beschrieben wurde [12].

Insgesamt ist die Lee-Symptom-Skala für erwachsene Personen mit cGvHD inhaltlich gut begründet und psychometrisch überwiegend ausreichend bis gut belegt, insbesondere für die patientenberichtete Gesamtsymptomlast. Die Evidenz ist für den Gesamtscore

belastbarer als für einzelne Subskalen, die teilweise niedrigere interne Konsistenzen, Bodeneffekte bei einzelnen Subskalen oder eine geringere Trennschärfe zeigten. Einschränkend sei erwähnt, dass die Lee-Symptom-Skala primär für erwachsene symptomatische cGvHD-Kollektive validiert wurde; die Übertragbarkeit auf Jugendliche ab 12 Jahren ist mangels direkter Validierungsdaten zurückhaltend zu bewerten.

Der pU hat als klinisch bedeutsame Änderung eine Reduktion des Gesamtscores um mindestens 7 Punkte (entsprechend 7 % der Skalenspannweite) präspezifiziert. Dieser Schwellenwert entspricht nicht der Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodik und wird daher als nicht adäquat eingeschätzt (nähere Informationen siehe 2.4).

Kortikosteroid-Absetzen

Der Endpunkt „Kortikosteroid-Absetzen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Veränderung der Kortikosteroiddosis war als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Die systemische Kortikosteroiddosis wurde im Studienverlauf als Begleitmedikation bzw. steroidbezogene Therapielast dokumentiert.

Kortikosteroide durften nach mindestens 2 Wochen Belumosudil-Behandlung nach Prüfpersonal-Ermessen reduziert werden (nähere Angaben zum Ausschleichen siehe Tabelle 4). Folgende Operationalisierungen waren für die Kortikosteroide vorgesehen:

- Kortikosteroiddosis im Zeitverlauf (systemische Kortikosteroiddosis als mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent über alle Zyklen)
- Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (von Zyklus 1 Tag 1 bis zur größten erreichten Dosisreduktion während der Belumosudil-Behandlungsperiode)
- Anteil der Personen mit Reduktion der systemischen Kortikosteroiddosis während der Belumosudil-Behandlungsperiode
- Anteil der Personen mit vollständigem Absetzen systemischer Kortikosteroide für mehr als 28 Tage während der Belumosudil-Behandlungsperiode (vom pU in Modul 4 dargestellt)

Wurde ein anderes Kortikosteroid als Prednison verabreicht, wurden Äquivalenzdosen bezogen auf 1 mg Prednison angegeben.

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

Die steroidbezogenen Analysen wurden mit oder nach Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Systemische Kortikosteroide bilden die Basis der Erstlinientherapie bei moderater und schwerer cGvHD [14]. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten spricht auf die Erstlinientherapie an; die übrigen entwickeln eine steroidrefraktäre oder steroidabhängige

Erkrankung und benötigen weitere Therapielinien [13, 14]. Auch nach dem Versagen der Erstlinientherapie bleibt der Einsatz von Kortikosteroiden aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung in der Regel Bestandteil der Therapie, mit dem primären Ziel, die Kortikosteroiddosis möglichst gering zu halten und im Falle einer Remission vollständig abzusetzen [14]. Eine langfristige Kortikosteroidtherapie ist mit erheblicher Morbidität verbunden, darunter Osteoporose, Myopathien, Gewichtszunahme, Hypertonie und Diabetes mellitus [13]. Die Reduktion bzw. das Absetzen systemischer Kortikosteroide stellt daher auch in der Spätlinientherapie ein wesentliches Behandlungsziel dar. Die Reduktion der Glukokortikoid-Dosis unter die Cushing-Schwelle gilt als relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen bzw. -assoziierter Morbidität. Das dauerhafte Absetzen von Kortikosteroiden ist grundsätzlich patientenrelevant.

In der vorliegenden Operationalisierung (vollständiges Absetzen systemischer Kortikosteroide für mehr als 28 Tage (0 mg/Tag)) ist jedoch unklar, ob schon bei 28 Tagen ein dauerhaftes Absetzen vorliegt. Zunächst fehlt ein Kriterium zur gleichzeitigen Kontrolle der Grunderkrankung: Es liegen keine Angaben dazu vor, ob die Kortikosteroidfreiheit mit einer stabilen oder verbesserten cGvHD-Aktivität einherging, sodass nicht beurteilt werden kann, ob das Absetzen klinisch indiziert und nachhaltig war. Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass nach dem Absetzereignis erneut höhere Kortikosteroiddosen erforderlich wurden; Angaben zum Kortikosteroidverlauf nach dem Absetzereignis liegen nicht vor, sodass über die Dauerhaftigkeit der Kortikosteroidfreiheit keine Aussage getroffen werden kann. Schließlich wurde von Seiten des pU nicht begründet, ob ein Zeitraum von 28 Tagen ein dauerhaftes Absetzen belegt; eine klinische Begründung für die Wahl dieses Zeitraums ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Die Patientenrelevanz ist daher unklar. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse im Anhang dargestellt. Die übrigen vom pU berichteten Auswertungen (Kortikosteroiddosis im Zeitverlauf, Veränderung gegenüber Baseline, prozentuale Dosisreduktion) erlauben keine Aussage darüber, ob eine dauerhafte Unterschreitung der Cushing-Schwelle erreicht wurde, und werden daher nicht herangezogen.

Validität

Die Erhebung der Kortikosteroiddosis wird als valide eingeschätzt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wird jedes ungünstige medizinische Ereignis definiert, das bei einer Studienteilnehmerin oder einem Studienteilnehmer im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikation auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird. Ein UE kann ein ungünstiges oder unbeabsichtigtes Anzeichen, ein Symptom, eine Erkrankung oder ein klinisch bedeutsamer Laborbefund sein. Erfasst werden auch neu auftretende Ereignisse sowie klinisch relevante Verschlechterungen vorbestehender Erkrankungen. Die Sicherheitsbewertung umfasst UE bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE nach CTCAE-Grad, UE mit Dosisanpassung oder Therapieabbruch sowie Todesfälle. Darüber hinaus werden Sicherheitsparameter wie Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, hämatologische und klinisch-chemische Laborparameter, Urinalysen sowie EKG-Befunde berücksichtigt. Klinisch

bedeutsame Befunde aus der körperlichen Untersuchung und Laborbefunde können als UE dokumentiert werden.

UE werden nach MedDRA nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Schweregradeinstufung erfolgt anhand der CTCAE-Version 5.0. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgt ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Ein SUE liegt vor, wenn ein UE nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers oder des Sponsors zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, eine stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderlich macht, zu einer persistierenden oder klinisch bedeutsamen Einschränkung führt, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler verursacht oder als anderes wichtiges medizinisches Ereignis eingeschätzt wird.

Bewertung

Die Operationalisierung der UE und SUE ist weitestgehend nachvollziehbar. Unklar ist, wie mit anderen erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung umgegangen wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass diese mit in die Erfassung der UE eingehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide eingeschätzt.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ROCKstar (KD025-213)

Studienvisite Endpunkt	Screen- ing ¹⁾	Base- line ²⁾	Zyklus 1 Tag 15 ³⁾	28-Tage- Behandlungs- zyklus ⁴⁾	End of Treatment ⁵⁾	28-Tage Follow- up ⁶⁾ (± 7 Tage)	Long-Term Follow- up ⁷⁾
Gesamt- überleben		x	x	x	x	x	x
cGvHD- Ansprechen ⁸⁾				x	x		
Lee-Symptom- Skala		x		x	x		
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	

¹⁾ Screening: Zeitraum Tag -14 bis -1 vor Zyklus 1 Tag 1.

²⁾ Baseline: Zyklus 1 Tag 1.

³⁾ Zeitfenster ± 3 Tage

⁴⁾ Behandlungsphase (28-Tage-Zyklus): Erhebung an Zyklus x Tag 1 mit einem Zeitfenster von ± 3 Tagen. Response Assessments sollten an Tag 1 von Zyklus 2 bis Zyklus 5 und anschließend an Tag 1 jedes zweiten Zyklus erfolgen, d. h. an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 usw.

⁵⁾ End of Treatment: Visite am Behandlungsende.

- ⁶⁾ Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende beziehungsweise nach letzter Gabe der Studienmedikation mit einem Zeitfenster von ± 7 Tagen.
- ⁷⁾ Nach Abschluss der 28-Tage-Follow-up-Visite sollten Personen ungefähr alle 12 Wochen, z. B. telefonisch, per E-Mail oder postalisch, bis zum Auftreten eines FFS-Ereignisses oder bis zum Studienabschluss kontaktiert werden, je nachdem, was zuerst eintrat. Dabei sollten der Überlebensstatus, Änderungen der Behandlung der cGvHD und der Beginn einer Behandlung der Grunderkrankung bestätigt werden; alternativ konnten diese Informationen aus medizinischen Unterlagen abgeleitet werden.
- ⁸⁾ Das cGvHD-Ansprechen als komplettes Ansprechen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der primäre Endpunkt ORR wird aufgrund unklarer Operationalisierung und unklarer Patientenrelevanz ergänzend in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; FFS: Failure-Free Survival; ORR: Gesamtansprechrate

2.4 Statistische Methoden

Grundlage der statistischen Auswertungen ist der finale statistische Analyseplan (SAP) in der Version 2.1 vom 26.06.2020, der auf dem Studienprotokoll-Amendment 2 vom 01.06.2020 basiert.

Datenschnitte

Die Studie ist abgeschlossen. Die präspezifizierte Analyseplanung der Studie KD025-213 umfasste eine Interimsanalyse, eine Primäranalyse und eine Follow-up-Analyse nach Erreichen der jeweils vorgesehenen mITT-Population (siehe Tabelle 2). Als Datenschnitte der Studie wurden der 19.02.2020 für die Primäranalyse, der 01.09.2022 als finaler Erwachsenen-Datenschnitt und der 11.12.2023 als separater finaler Adoleszenten-Datenschnitt beschrieben. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt der finale Erwachsenen-Datenschnitt vom 01.09.2022 vor; dieser wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Der separate finale Adoleszenten-Datenschnitt vom 11.12.2023 liegt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. Laut EPAR wurde von den 3 adoleszenten Personen 1 Person dem für die Nutzenbewertung relevanten Arm A (200 mg QD) zugeordnet.

Analysepopulationen

Die mITT-Population (N = 77) ist die präspezifizierte primäre Analysepopulation und umfasst alle randomisierten Personen, die mindestens 1 Dosis Studienmedikation erhalten haben. 1 Person wurde randomisiert, aber nicht dosiert (ITT-Population; N = 78). Die mITT-Population bildet die Grundlage für die demographischen, Baseline- und Wirksamkeitsauswertungen.

Die Sicherheitspopulation (N = 77) entspricht der mITT-Population und wurde für die Sicherheitsauswertungen herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die Auswertung erfolgte deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methodik sowie durch Landmark-Schätzer zu den Monaten 6, 12, 18 und 24. Patientinnen und Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum im Beobachtungszeitraum wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

ORR

Berichtet werden die deskriptiven Ergebnisse der ORR gesamt, definiert als bestes Ansprechen zu einem beliebigen Post-Baseline-Zeitpunkt über den gesamten Studienzeitraum mit 95%-Konfidenzintervall; als bewertungsrelevant wird ausschließlich die CR gewertet. Als präspezifizierte zusätzliche Analyse war zudem vorgesehen, die ORR innerhalb der ersten 6 und 12 Monate der Behandlung darzustellen, diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung

nicht herangezogen. Personen ohne verwertbare Post-Baseline-Ansprechbewertung sowie Personen, die eine neue systemische cGvHD-Therapie begannen, galten ab diesem Zeitpunkt als Non-Responder.

Lee-Symptom-Skala

Die präspezifizierten Analysen umfassten sowohl die absoluten Werte als auch die Veränderungen gegenüber Baseline für den Gesamtscore und die Domänenscores der Lee-Symptom-Skala: Anteil der Personen mit einer Reduktion des Gesamtscores um mindestens 7 Punkte, Anteil mit einer Reduktion um mindestens 7 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten sowie Dauer einer solchen Reduktion. Da eine Reduktion um 7 Punkte weniger als 15 % der Skalenspannweite (0–100) entspricht und damit unterhalb der für komplexe Skalen nach IQWiG-Methodik geforderten Schwelle liegt, werden in der Nutzenbewertung die stetigen Auswertungen (Veränderung des Gesamtscores gegenüber Baseline) herangezogen.

Kortikosteroid-Absetzen

Die Auswertung erfolgte deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Methode. Für die Analysen galt folgende Zensierungsregel: Die steroidbezogenen Analysen wurden mit oder nach Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie zensiert.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden grundsätzlich nicht imputiert und in allen Auswertungen als fehlend berichtet.

Für die Lee-Symptom-Skala waren spezifische Scoring-Regeln für fehlende Item- und Domänenwerte festgelegt. Ein Domänenscore wurde nur berechnet, wenn mehr als 50 % der Items der jeweiligen Domäne beantwortet wurden; der Domänenscore entspricht dem Mittelwert der beantworteten Items, normiert auf eine Skala von 0 bis 100. Der Gesamtscore wurde berechnet als Mittelwert aller vorhandenen Domänenscores, sofern mehr als 50 % der Domänenscores vorhanden waren.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie KD025-213 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der Studie KD025-213 zum finalen Erwachsenen-Datenschnitt vom 01.09.2022 dargestellt. Im Studienarm A (Belumosudil 200 mg QD) wurden insgesamt 78 Patientinnen und Patienten randomisiert. Da 1 Person nach der Randomisierung keine Studienmedikation erhalten hat, wird für die nachfolgende Nutzenbewertung die mITT-Population bzw. Sicherheitspopulation von 77 Patientinnen und Patienten herangezogen, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie ROCKstar (KD025-213) (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Allgemeine Angaben	Belumosudil
mITT-Population ¹⁾ , n (%)	77 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	77 (100)
Behandlungsstatus zum Datenschnitt, n (%)	
Studienbehandlung beendet	77 (100)
Weiterhin unter Behandlung	0
Personen, die die Studienbehandlung abgebrochen haben, n (%)	
Prüfärztliche Entscheidung	18 (23)
Sonstige Gründe	14 (18)
Progression der untersuchten Erkrankung (cGvHD) ²⁾	12 (16)
Aufgrund von UE	10 (13)
Entscheidung Patientin/Patient	9 (12)
Studie durch Sponsor beendet	5 (6,5)
Progression der Grunderkrankung ³⁾	5 (6,5)
Tod ⁴⁾	2 (2,6)
Nichteinhaltung der Fortsetzungskriterien	1 (1,3)
Non-Compliance mit der Studienmedikation	1 (1,3)
Personen, die die Studie abgebrochen haben, n (%)	
Studienabbruch durch Sponsor	29 (38)
Andere Gründe	26 (34)
Tod	14 (18)
Entscheidung Patientin/Patient	5 (6,5)
Lost to Follow-up	2 (2,6)
Prüfzentrum durch Sponsor geschlossen	1 (1,3)
Beobachtungsdauer in Monaten, Median (min; max)	28,2 (0,6; 40,5)
Behandlungsdauer ⁵⁾ in Monaten, Median (min; max)	9,2 (0,5; 40,5)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Bezeichnet das Fortschreiten cGvHD – der in dieser Studie direkt behandelten Zielerkrankung.

³⁾ Bezeichnet das Fortschreiten der onkologischen Vorerkrankung.

⁴⁾ Die 2 Personen sind eine Teilmenge der 14 Patientinnen und Patienten, die die Studie insgesamt aufgrund von Tod abgebrochen haben.

⁵⁾ Berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1 Tag; ungeplante zwischenzeitliche Behandlungsunterbrechungen wurden nicht abgezogen.

Abkürzungen: cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; mITT: modified Intention to Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Charakterisierung der Studienpopulation	Belumosudil N = 77
Demographische Variablen	
Alter (Jahre) ¹⁾ MW (SD) Median (min; max)	53,2 (13,6) 53 (21; 77)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	49 (63,6) 28 (36,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%) Hispanisch oder Latino/Latina Nicht-hispanisch oder Latino/Latina	7 (9,1) 70 (90,9)
Ethnische Kategorie, n (%) Weiß/kaukasisch Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch, indisch asiatisch oder andere asiatische Herkunft Nicht berichtet / unbekannt	65 (84,4) 7 (9,1) 4 (5,2) 3 (3,9)
Karnofsky Performance Status, n (%) 60 70 80 90 100	3 (3,9) 8 (10,4) 38 (49,4) 24 (31,2) 4 (5,2)
Körpergewicht in kg MW (SD) Median (min; max)	79,1 (17,9) 77,1 (38,6; 133,3)
GvHD- und Transplantationsanamnese	
NIH-cGvHD-Schweregrad ²⁾ beim Screening, n (%) Mild Moderat Schwer	2 (2,6) 19 (24,7) 56 (72,7)
Anzahl vorheriger HCT-Transplantationen, n (%) 1 2 ≥ 3	72 (93,5) 5 (6,5) 0
Indikation für die letzte Transplantation, n (%) Akute myeloische Leukämie Akute lymphoblastische Leukämie Sonstige Myelodysplastisches Syndrom Chronische myeloische Leukämie Myelofibrose Chronische lymphatische Leukämie Non-Hodgkin-Lymphom Hodgkin-Lymphom Multiples Myelom	36 (46,8) 8 (10,4) 7 (9,1) 8 (10,4) 6 (7,8) 3 (3,9) 2 (2,6) 4 (5,2) 1 (1,3) 2 (2,6)

Studie KD025-213 Charakterisierung der Studienpopulation	Belumosudil N = 77
Merkmale der letzten Transplantation, n (%)	
Myeloablativ	
<i>Myeloablativ</i>	50 (64,9)
<i>Nicht myeloablativ</i>	23 (29,9)
<i>Unbekannt</i>	4 (5,2)
Verwandt	
<i>Verwandt</i>	35 (45,5)
<i>Nicht verwandt</i>	42 (54,5)
<i>Unbekannt</i>	0
Übereinstimmung des Transplantats, n (%)	
Übereinstimmend	67 (87)
Teilweise übereinstimmend	9 (11,7)
Unbekannt	0
Fehlend	1 (1,3)
Biologische Quelle des Transplantats, n (%)	
Periphere Stammzellen	68 (88,3)
Knochenmark	6 (7,8)
Nabelschnurblut	0
Fehlend	3 (3,9)
Spendergeschlecht, n (%)	
Männlich	28 (36,4)
Weiblich	41 (53,2)
Unbekannt	8 (10,4)
Spendergeschlecht zu Empfänger-geschlecht, n (%)	
Weiblich zu männlich	25 (32,5)
Weiblich zu weiblich	16 (20,8)
Männlich zu männlich	19 (24,7)
Männlich zu weiblich	9 (11,7)
Unbekannt zu männlich	5 (6,5)
Unbekannt zu weiblich	3 (3,9)
CMV-Serostatus des Spenders, n (%)	
Positiv	31 (40,3)
Negativ	37 (48,1)
Unbekannt	8 (10,4)
Fehlend	1 (1,3)
CMV-Serostatus des Empfängers, n (%)	
Positiv	46 (59,7)
Negativ	24 (31,2)
Unbekannt	7 (9,1)
CMV-Serostatus Spender/Empfänger, n (%)	
Positiv/positiv	24 (31,2)
Positiv/negativ	7 (9,1)
Positiv/unbekannt	0
Negativ/positiv	21 (27,3)
Negativ/negativ	15 (19,5)
Negativ/unbekannt	1 (1,3)
Unbekannt/positiv	1 (1,3)
Unbekannt/negativ	1 (1,3)
Unbekannt/unbekannt	6 (7,8)
Fehlend	1 (1,3)

Studie KD025-213 Charakterisierung der Studienpopulation	Belumosudil N = 77
GvHD-Prophylaxe nach Transplantation, n (%)	
Keine	0
Nur CNI	5 (6,5)
CNI + Methotrexat	33 (42,9)
CNI + Methotrexat + sonstige	9 (11,7)
CNI + MMF	7 (9,1)
CNI + MMF + sonstige	5 (6,5)
CNI + MMF + ATG	0
CNI + Sirolimus	6 (7,8)
CNI + Kortikosteroide	2 (2,6)
Sonstiges Regime ³⁾	9 (11,7)
Fehlend	1 (1,3)
Vorherige akute GvHD, n (%)	
Ja	50 (64,9)
Nein	26 (33,8)
Fehlend	1 (1,3)
Zeit von der letzten Transplantation bis zur cGvHD-Diagnose ⁴⁾ , Monate	
MW (SD)	9,9 (7,0)
Median (min; max)	7,1 (1,0; 38,7)
Zeit von der cGvHD-Diagnose bis zur Einschreibung ⁵⁾ , Monate	
MW (SD)	35,1 (31,5)
Median (min; max)	25,3 (1,6; 162,4)
Zeit von der letzten Transplantation bis zur Einschreibung ⁶⁾	
MW (SD)	45,0 (31,4)
Median (min; max)	37,0 (7,2; 165,2)
Anzahl der betroffenen Organe ⁷⁾ zu Baseline	
MW (SD)	3,9 (1,6)
Median (min; max)	4 (0; 7)

¹⁾ Unklar, auf welchen Zeitpunkt sich das Alter bezieht.

²⁾ Die Schweregradeinteilung der cGvHD erfolgt gemäß den NIH-Kriterien: Mild ist definiert als Beteiligung von 1 oder 2 Organen mit einem Score von maximal 1 bei einem Lungen-Score von 0. Moderat liegt vor bei Beteiligung von 3 oder mehr Organen mit einem Score von maximal 1 oder mindestens 1 Organ (außer Lunge) mit einem Score von 2 oder einem Lungen-Score von 1. Schwer ist definiert als mindestens 1 Organ mit einem Score von 3 oder einem Lungen-Score von 2 oder 3.

³⁾ Ein anderes Behandlungsschema umfasste bei 3 Personen die Gabe von Cyclophosphamid. Für die anderen 6 Personen liegen keine Angaben vor.

⁴⁾ (Datum der cGvHD-Diagnose – Datum der letzten allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation + 1) / 365,25 × 12

⁵⁾ (Datum der Einwilligungserklärung – Datum der cGvHD-Diagnose + 1) / 365,25 × 12

⁶⁾ (Datum der Einwilligungserklärung – Datum der letzten allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation + 1) / 365,25 × 12

⁷⁾ Organbeteiligung zu Baseline, n (%): Haut 63 (81,8 %), Gelenke und Faszien 59 (76,6 %), Augen 56 (72,7 %), Mund 41 (53,2 %), Lunge 27 (35,1 %), Ösophagus 23 (29,9 %), Oberer Gastrointestinaltrakt 14 (18,2 %), Leber 10 (13,0 %), Unterer Gastrointestinaltrakt 7 (9,1 %).

Abkürzungen: ATG: Anti-Thymozyten-Globulin; cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CMV: Cytomegalievirus; CNI: Calcineurin-Inhibitoren; HCT: hämatopoetische Zelltransplantation; mITT: modifizierte Intention to-Treat-Population; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MW: Mittelwert; NIH: National Institutes of Health; SD: Standardabweichung.

Systemische cGvHD-Vortherapie

Tabelle 9: Angaben zur systemischen cGvHD-Vortherapie; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Systemische cGvHD-Vortherapie	Belumosudil N = 77
Anzahl vorheriger systemischer cGvHD-Therapielinien, n (%)	
1	0
2	26 (33,8)
3	17 (22,1)
4	18 (23,4)
5	14 (18,2)
≥ 6	2 (2,6)
Median (min; max)	3,0 (2; 6)
Ruxolitinib-Vortherapie ¹⁾ , n (%)	29 (37,7)
Eingesetzte systemische cGvHD-Therapie nach Wirkstoff, n (%)	
Prednison	76 (98,7)
Tacrolimus	49 (63,6)
Sirolimus	34 (44,2)
Extrakorporale Photopherese ²⁾	34 (44,2)
Ibrutinib	26 (33,8)
Mycophenolat-Mofetil	18 (23,4)
Ruxolitinib-Phosphat	17 (22,1)
Rituximab	15 (19,5)
Ruxolitinib	12 (15,6)
Methotrexat	3 (3,9)
Methylprednisolon	3 (3,9)
Ciclosporin	4 (5,2)
Budesonid	3 (3,9)
Interleukin-2	2 (2,6)
Vedolizumab	3 (3,9)
Beclomethason	1 (1,3)
Cyclophosphamid	1 (1,3)
Imatinib	2 (2,6)
Imatinib-Mesilat	1 (1,3)
Ixazomib	1 (1,3)
Hydrocortison	1 (1,3)
Hydroxychloroquin	1 (1,3)
Mercaptopurin	1 (1,3)
Thalidomid	1 (1,3)
Ansprechen auf letzte systemische cGvHD-Behandlung vor Studieneinschluss ³⁾ , n (%)	
CR	0
PR	12 (15,6)
SD	29 (37,7)
PD	21 (27,3)
Unbekannt	15 (19,5)
Refraktär gegenüber der letzten systemischen cGvHD-Behandlung vor Studieneinschluss ⁴⁾⁵⁾ , n (%)	
SD oder PD	50 (80,6)

¹⁾ Die Vorbehandlung mit Ruxolitinib beinhaltete eine Vorbehandlung mit Ruxolitinibphosphat (n = 21 [15,9 %]) und Ruxolitinib (n = 17 [12,9 %]).

²⁾ ECP ist kodiert als „alle anderen therapeutischen Produkte“.

³⁾ Aus den verfügbaren Unterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob die Einordnung retrospektiv nach 2014-NIH-Kriterien oder anhand der dokumentierten Anamnese/Prüfarztbewertung erfolgte.

⁴⁾ Die Anteile der Personen mit refraktärem Verlauf wurden anhand der Anzahl der Personen in der mITT-Population ermittelt, deren bestes Ansprechen auf die letzte systemische cGvHD-Behandlung vor der Aufnahme in die Studie eine CR, PR, SD oder PD war. Dabei wurde folgende Formel verwendet: $(PD + SD) / (PD + SD + CR + PR)$. Personen mit fehlenden oder unbekannten Daten wurden ausgeschlossen.

⁵⁾ Die genaue Grundlage der historischen Einordnung ist in den verfügbaren Unterlagen nicht eindeutig beschrieben.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CR: komplettes Ansprechen; ECP: extrakorporale Photopherese; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; NIH: National Institutes of Health; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung

Exposition mit der Studienmedikation und Kortikosteroiden

Tabelle 10: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Exposition mit der Studienmedikation	Belumosudil N = 77
Dauer der Exposition (Monate) ¹⁾ MW (SD) Median (min; max)	13,6 (12,1) 9,2 (0,5; 40,5)
<i>Behandlungsdauer nach Kategorien, n (%)</i> 0 bis 6 Monate 6 bis 12 Monate 12 bis 18 Monate 18 bis 24 Monate ≥ 24 Monate	30 (39,0) 18 (23,4) 7 (9,1) 3 (3,9) 19 (24,7)
Dosisanpassungen, n (%) Unterbrechung Reduktion	k. A. k. A.
Prednison-Äquivalent-Dosis von Kortikosteroiden zu Baseline (mg/kg/Tag) MW (SD) Median (min; max)	0,21 (0,14) 0,18 (0,03; 0,66)

¹⁾ Berechnet als Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1 Tag; ungeplante zwischenzeitliche Behandlungsunterbrechungen wurden nicht abgezogen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollabweichungen

Zum finalen Datenschnitt liegen keine Angaben zu Art und Umfang von Protokollabweichungen vor.

Begleitmedikation

In der Studie KD025-213 erhielten alle Personen der mITT-Population mindestens 1 Begleitmedikation (N = 77). Für die Darstellung der Begleitmedikation wird zwischen cGvHD-Begleitmedikationen (Tabelle 11) und Nicht-cGvHD-Begleitmedikationen (Tabelle 12) differenziert. Begleitmedikationen wurden ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst.

Tabelle 11: cGvHD-Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 cGvHD-Begleitmedikationen Medikamententyp Preferred Term	Belumosudil N = 77 n (%)
Jegliche Begleitmedikation ¹⁾	77 (100)
Kortikosteroid (systemisch)	77 (100)
Prednison	75 (97,4)
Kortikosteroid (nicht-systemisch)	52 (67,5)
Dexamethason	17 (22,1)
Calcineurin-Inhibitor (systemisch)	32 (41,6)
Tacrolimus	30 (39,0)
Calcineurin-Inhibitor (nicht-systemisch)	23 (29,9)
Sonstige cGvHD-Medikation (systemisch)	49 (63,6)
Sirolimus	20 (26,0)
Sonstige cGvHD-Medikation (nicht-systemisch)	38 (49,4)

¹⁾ Die Kodierung erfolgte nach WHODD, Version September 2021, Format B3. Arzneimittel mit oraler oder intravenöser Applikation wurden im Original als systemisch klassifiziert; alle anderen Applikationswege wurden als nicht-systemisch ausgewiesen. Personen mit mehreren Medikationen innerhalb desselben Medikationstyps bzw. PT wurden nur einmal gezählt. Begleitmedikationen wurden ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst werden müssen.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; PT: Preferred Term; WHODD: WHO Drug Dictionary

Tabelle 12: Nicht-cGvHD-Begleitmedikation bei mindestens 20 % der Studienpopulation; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Nicht-cGvHD-Begleitmedikationen ATC-Klasse	Belumosudil N = 77 n (%)
Jegliche Begleitmedikation ¹⁾	77 (100)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	76 (98,7)
Alimentäres System und Stoffwechsel	76 (98,7)
Nervensystem	71 (92,2)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	68 (88,3)
Analgetika	61 (79,2)
Vitamine	59 (76,6)
Kardiovaskuläres System	56 (72,7)
Blut und blutbildende Organe	51 (66,2)
Respirationstrakt	51 (66,2)
Muskel- und Skelettsystem	43 (55,8)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insuline	40 (51,9)

Studie KD025-213 Nicht-cGvHD-Begleitmedikationen <i>ATC-Klasse</i>	Belumosudil N = 77 <i>n (%)</i>
Dermatologika	27 (35,1)
Sinnesorgane	25 (32,5)
Urogenitalsystem und Sexualhormone	25 (32,5)
Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	17 (22,1)

¹⁾ Die Kodierung erfolgte nach WHODD, Version September 2021, Format B3. Personen mit mehreren Medikationen innerhalb derselben ATC-Klasse bzw. PT wurden nur einmal gezählt. Begleitmedikationen wurden ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem; cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; PT: Preferred Term; WHODD: WHO Drug Dictionary

3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 13 dargestellt. Zum Datenschnitt am 01.09.2022 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Gesamtüberleben; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Gesamtüberleben¹⁾²⁾	Belumosudil N = 77
Ereignisse, n (%)	14 (18,2)
Zensierungen, n (%)	63 (81,8)
Lebend	61 (79,2)
Lost-to-Follow-up	2 (2,6)
Mediane Beobachtungszeit (Monate)	k. A.
Mediane Überlebenszeit, Monate (min; max)	n. a. [n. a.; n. a.]
Gesamtüberleben, KM-Schätzer [95%-KI]	
Gesamtüberleben Monat 6	0,95 [0,87; 0,98]
Gesamtüberleben Monat 12	0,91 [0,81; 0,95]
Gesamtüberleben Monat 18	0,89 [0,79; 0,94]
Gesamtüberleben Monat 24	0,86 [0,75; 0,92]

¹⁾ Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne von der ersten Gabe von Belumosudil bis zum Zeitpunkt des Todes, unabhängig von der Todesursache.

²⁾ Für Personen mit Studien- bzw. Behandlungsabbruch bleibt unklar, ob der Überlebensstatus über den Abbruchzeitraum hinaus erfasst wurde.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; n. a.: nicht anwendbar

3.3 Morbidität

cGvHD-Ansprechen (CR berücksichtigt, ORR ergänzend dargestellt)

Tabelle 14: Ergebnisse zum cGvHD-Ansprechen (CR berücksichtigt, ORR ergänzend dargestellt); Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 cGvHD-Ansprechen ¹⁾	Belumosudil N = 77
Komplettes Ansprechen (CR) ²⁾ , n (%)	4 (5,2)
ORR ³⁾ (ergänzend dargestellt), n (%) 95%-KI ⁴⁾	57 (74,0) [62,8; 83,4]

¹⁾ Zensiert wurden Personen, bei denen Ansprechbewertungen erst mit oder nach Beginn einer neuen systemischen Therapie erhoben wurden.

²⁾ Das cGvHD-Ansprechen als komplettes Ansprechen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

³⁾ Definiert als Anteil der Personen mit einem besten Ansprechen in Form einer CR oder PR gemäß NIH-Kriterien zu irgendeinem Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt beurteilt gegenüber Baseline Zyklus 1 Tag 1.

⁴⁾ Die exakten zweiseitigen Konfidenzintervalle wurden nach der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; NIH: National Institutes of Health; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielles Ansprechen.

Symptomatik mittels Lee-Symptom-Skala

Die Auswertung der Veränderungen der Lee-Symptom-Skala zu Zyklus 5 im Vergleich zu Baseline basiert auf Daten von lediglich 52 der 77 Personen (Rücklaufquote knapp unter 70 %).

Tabelle 15: Ergebnisse zur Lee-Symptom-Skala; Studie ROCKstar (KD025-213), mITT-Population (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Lee-Symptom-Skala ¹⁾²⁾	Belumosudil N = 77
Gesamtscore (30 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 28,8 (13,7) 26,6 (0; 56)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -5,8 (10,3) -4,4 (-32; 18)
Domänenscore „Haut“ (5 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 34,4 (24,8) 30,0 (0; 85)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -10,6 (20,3) -5,0 (-60; 30)
Domänenscore „Augen und Mund“ (6 Items)	
Baseline	

Studie KD025-213 Lee-Symptom-Skala¹⁾²	Belumosudil N = 77
n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 31,2 (20,8) 33,3 (0; 83)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -6,2 (12,9) -4,2 (-37; 17)
Domänenscore „Atmung“ (5 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 18,4 (14,6) 20,0 (0; 65)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -1,1 (11,5) 0,0 (-30; 25)
Domänenscore „Ernährung und Verdauung“ (4 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	73 (94,8) 11,4 (13,9) 6,3 (0; 56)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	51 (66,2) -2,8 (10,9) 0 (-38; 19)
Domänenscore „Muskeln und Gelenke“ (4 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 46,3 (29,3) 43,8 (0; 100)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -5,2 (24,6) -6,3 (-50; 69)
Domänenscore „Energie“ (3 Items)	
Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	74 (96,1) 31,3 (18,7) 33,3 (0; 67)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline n (%) MW (SD) Median (min; max)	52 (67,5) -4,5 (17,3) -8,3 (-33; 33)
Domänenscore „psychische und emotionale Symptome“ (3 Items)	
Baseline n (%) MW (SD)	74 (96,1) 27,9 (23,8)

Studie KD025-213 Lee-Symptom-Skala ¹⁾²⁾	Belumosudil N = 77
Median (min; max)	20,8 (0; 100)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline	
n (%)	52 (67,5)
MW (SD)	-9,1 (20,5)
Median (min; max)	-8,3 (-67; 42)

¹⁾ Wertebereich der Skala: 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine stärkere Symptomlast.

²⁾ Bewertungen der Lee-Symptom-Skala (Gesamt- und Domänenscores), die nach Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie erhoben wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; mITT: modifizierte Intention-to-treat-Population; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.4 Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.

3.5 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der Sicherheitspopulation (N = 77). Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten nicht identifiziert werden.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Zusammenfassung der UE ¹⁾	Belumosudil N = 77 ²⁾ n (%)
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	
UE (ergänzend dargestellt)	76 (98,7)
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	52 (67,5)
SUE	36 (46,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	15 (19,5)

¹⁾ Definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis nach Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine Person ein kodiertes Sicherheitsereignis mehr als einmal erlebte, wurde dieses Ereignis nur einmal gezählt.

²⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, welche zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 UE ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse ²⁾ Preferred Term	Belumosudil N = 77 ³⁾ n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58 (75,3)
Diarrhö	35 (45,5)
Übelkeit	25 (32,5)
Erbrechen	23 (29,9)
Dysphagie	14 (18,2)
Abdominalschmerz	13 (16,9)
Obstipation	8 (10,4)
Mundtrockenheit	8 (10,4)
Schmerzen im Oberbauch	8 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (59,7)
Infektion der oberen Atemwege	18 (23,4)
Pneumonie	8 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (70,1)
Fatigue	34 (44,2)
Peripheres Ödem	22 (28,6)
Fieber	17 (22,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (64,9)
Dyspnoe	26 (33,8)
Husten	22 (28,6)
Produktiver Husten	9 (11,7)
Verstopfte Nase	8 (10,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	44 (57,1)
Arthralgie	20 (26,0)
Muskelkrämpfe	12 (15,6)
Schmerzen in den Extremitäten	12 (15,6)
Rückenschmerzen	9 (11,7)
Untersuchungen	34 (44,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	39 (50,6)
Hyperglykämie	13 (16,9)
Appetit vermindert	13 (16,9)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (45,5)
Kopfschmerzen	22 (28,6)
Schwindelgefühl	8 (10,4)

Studie KD025-213 UE ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term	Belumosudil N = 77 ³⁾ n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	35 (45,5)
Pruritus	9 (11,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (41,6)
Sturz	10 (13,0)
Prellung	9 (11,7)
Gefäßerkrankungen	26 (33,8)
Hypertonie	14 (18,2)
Augenerkrankungen	22 (28,6)
Trockene Augen	8 (10,4)
Psychiatrische Erkrankungen	15 (19,5)
Herzerkrankungen	13 (16,9)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	11 (14,3)
Nieren- und Harnwegserkrankungen	12 (15,6)
Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen	9 (11,7)

¹⁾ Definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis nach Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine Person ein kodiertes Sicherheitsereignis mehr als einmal erlebte, wurde dieses Ereignis nur einmal gezählt.

²⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.

³⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 18: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse²⁾ Preferred Term	Belumosudil N = 77 ³⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (20,8)
Pneumonie	7 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (18,2)
Diarrhö	4 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (15,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (14,3)
Gefäßerkrankungen	11 (14,3)
Hypertonie	5 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (10,4)
Untersuchungen	7 (9,1)

Studie KD025-213 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse ²⁾ Preferred Term	Belumosudil N = 77 ³⁾ n (%)
Herzerkrankungen	5 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,5)
Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen	5 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (5,2)

¹⁾ Definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis nach Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine Person ein kodiertes Sicherheitsereignis mehr als einmal erlebte, wurde dieses Ereignis nur einmal gezählt.

²⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.

³⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ROCKstar (KD025-213), Sicherheitspopulation (finaler Erwachsenen-Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 SUE ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse ²⁾ Preferred Term	Belumosudil N = 77 ³⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (19,5)
Pneumonie	7 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7,8)
Herzerkrankungen	4 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (9,1)

¹⁾ Definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis nach Einnahme der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Wenn eine Person ein kodiertes Sicherheitsereignis mehr als einmal erlebte, wurde dieses Ereignis nur einmal gezählt.

²⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 24.1.

³⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale ROCKstar-Studie (KD025-213), eine offene, randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie ohne Vergleichsarm zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Personen mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien. Die Teilnehmenden wurden im Verhältnis 1:1 zu Belumosudil 200 mg einmal täglich (Arm A) oder 200 mg zweimal täglich (Arm B) randomisiert, stratifiziert nach vorheriger Ibrutinib-Therapie gegen cGvHD (ja/nein) und nach schwerer cGvHD (ja/nein). Für die Nutzenbewertung wird ausschließlich Arm A (200 mg QD) herangezogen, da dieser der zugelassenen Standarddosierung entspricht. Da die Randomisierung stratifiziert nach vorheriger Ibrutinib-Therapie gegen cGvHD und nach Schweregrad der cGvHD erfolgte, diente die Stratifizierung der balancierten Verteilung zwischen den beiden Armen; für die vorliegende Bewertung, die sich ausschließlich auf Arm A stützt, hat dies keine Relevanz. Die BID-Dosierung (Arm B) stellt keine gleichrangige Standarddosierung dar, sondern eine Dosisanpassung zur Kompensation einer durch starke CYP3A4-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren verringerten Belumosudil-Exposition; sie wird daher nicht als separater Bewertungsarm in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Der Studienablauf gliederte sich in eine Screening-Phase (bis zu 14 Tage vor Zyklus 1, Tag 1), eine Behandlungsphase in kontinuierlichen 28-Tage-Zyklen, eine End-of-Treatment-Visite (innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsende), ein kurzes Follow-up (nach 28 Tagen) sowie ein Langzeit-Follow-up (alle 3 Monate). Ein fixes Behandlungsende war nicht vorgesehen; die Behandlung wurde bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse fortgesetzt: klinisch signifikante cGvHD-Progression mit Bedarf einer neuen systemischen Therapie, histologisches Rezidiv der Grunderkrankung, inakzeptable Toxizität, Prüfarztentscheidung, Wunsch oder Widerruf der teilnehmenden Person, Lost-to-Follow-up, Sponsorsentscheidung oder Tod. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 28,2 Monaten (0,6 bis 40,5 Monate) (siehe Tabelle 7).

Die Studie KD025-213 ist abgeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der finale Erwachsenen-Datenschnitt vom 01.09.2022 herangezogen. Im Studienverlauf wurden insgesamt 3 Jugendliche eingeschlossen, von denen nur 1 Person dem bewertungsrelevanten Arm A zugeordnet war. Diese Person ist im finalen Erwachsenen-Datenschnitt vom 01.09.2022 nicht enthalten; die zugehörigen Unterlagen zum Adoleszenten-Datenschnitt vom 11.12.2023 lagen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor. Die Bewertungsgrundlage beschränkt sich damit auf die 77 erwachsenen Personen des Arms A (200 mg QD).

Das Originalprotokoll (25. Juni 2018) wurde im Verlauf der Studie durch insgesamt 5 Amendments verändert. Das fünfte Amendment datiert auf den 14. März 2023 und liegt nach dem finalen Datenschnitt vom 01.09.2022; es wird für die vorliegende Bewertung daher nicht herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind insbesondere die Änderungen aus Amendment 1 (26. Juni 2019) und Amendment 3 (30. August 2021) von Relevanz. Amendment 1 präzisierte die Abgrenzung zwischen NIH-definierter und klinisch signifikanter Progression nachträglich dahingehend, dass eine Progression nach NIH-Kriterien nicht mehr automatisch zur Behandlungsbeendigung führte, sofern keine neue systemische Therapie geplant war. Es ist unklar, wie viele Personen dies betraf. Amendment 3 führte eine administrative Beendigungsregel ein, nach der alle Patientinnen und Patienten (ausgenommen die jugendlichen Personen) mit mindestens 6 Monaten Belumosudil-Behandlung oder ohne Failure-free-Survival-Ereignis in der Langzeit-Follow-up-Phase die Teilnahme an der Studie KD025-213 zu beenden und in die Rollover-Studie KD025-217 überzuwechseln hatten. Dies hat zur Folge, dass klinisch indizierte Behandlungsbeendigungen und administrative Überführungen in

denselben Abbruchkategorien erfasst werden. Dadurch wird die Interpretation der Abbruchstatistik erschwert (siehe Tabelle 7). Es ist unklar, wie viele Personen dies betraf.

Neben der pivotalen ROCKstar-Studie (KD025-213) liegen weitere Studien zu Belumosudil vor, die weder vom pU in Modul 4 noch für die Nutzenbewertung als eigenständige Bewertungsgrundlage herangezogen werden: KD025-208 wird wegen ihres exploratorischen Phase-IIa-Charakters, der Dosisfindungslogik und der teilweise abweichenden Vorbehandlungssituation (ab Erstlinie) nicht als eigenständige Bewertungsgrundlage verwendet. KD025-217 ist eine offene Long-term-Extensions-Studie mit 23 bereits vorbehandelten Teilnehmenden aus den Studien KD025-208 und KD025-213. Es kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Personen aus diesen beiden Studien in die Studie KD025-217 übergehen. Die integrierte Analyse aus KD025-213, KD025-208 und KD025-217 (N = 94) aus dem EPAR wird ebenfalls nicht vom pU und für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie heterogene Studien und Dosisregime poolt und die zulassungsrelevante 200-mg-QD-Gruppe im Wesentlichen von KD025-213 getragen wird.

Studienpopulation

In die ROCKstar-Studie (KD025-213) eingeschlossen werden konnten Personen ab 12 Jahren mit einem Gewicht ≥ 40 kg nach allogener hämatopoetischer Zelltransplantation, die eine persistierende cGvHD mit Indikation für eine systemische Therapie aufwiesen und mindestens 2, höchstens 5 vorherige systemische Therapielinien für cGvHD erhalten hatten. Vorausgesetzt waren u. a. eine stabile Glukokortikoid-Behandlung über mindestens 2 Wochen vor Screening, ein Karnofsky- bzw. Lansky-Performance-Status ≥ 60 sowie ausreichende Organ- und Knochenmarkfunktion.

Die mITT-Population umfasst 77 Personen (Arm A, 200 mg QD). Das mediane Alter betrug 53 Jahre (21–77 Jahre), 63,6 % waren männlich, 84,4 % weiß/kaukasisch. 72,7 % wiesen eine schwere cGvHD nach NIH-Kriterien auf; im Median waren 4 Organe betroffen (max. 7). Die am häufigsten betroffenen Organsysteme waren Haut (81,8 %), Gelenke und Faszien (76,6 %), Augen (72,7 %), Mund (53,2 %) und Lunge (35,1 %). Der mediane Zeitraum von der cGvHD-Diagnose bis zur Einwilligung in die Studie betrug 25,3 Monate (1,6–162,4). Dies weist auf eine längere Erkrankungsdauer vor Studieneinschluss hin. 64,9 % der Personen hatten zuvor eine akute GvHD erlitten. Hinsichtlich der Transplantationscharakteristika erhielten 88,3 % periphere Stammzellen als Transplantatquelle; bei 87 % bestand eine vollständige Übereinstimmung des Transplantats. 2 Personen (2,6 %) wiesen ≥ 6 Vorbehandlungslinien auf und lagen damit formal außerhalb des Einschlusskriteriums; 2 weitere (2,6 %) mit milder cGvHD erfüllten möglicherweise nicht die Indikation für eine systemische Therapie. Diese Abweichungen sind als geringfügig einzuschätzen.

Die mediane Anzahl vorheriger systemischer cGvHD-Therapielinien betrug 3 (2–6). Die am häufigsten eingesetzten Vortherapien waren Prednison (98,7 %), Tacrolimus (63,6 %), Sirolimus (44,2 %), extrakorporale Photopherese (44,2 %), Ibrutinib (33,8 %) sowie Mycophenolat-Mofetil (23,4 %); darüber hinaus hatten 29 Personen (37,7 %) Ruxolitinib und 4 Personen (5,2 %) Ciclosporin erhalten, beides Wirkstoffe, die in Deutschland für die Behandlung der cGvHD zugelassen sind. Hinsichtlich des Ansprechens auf die letzte systemische cGvHD-Behandlung vor Studieneinschluss wiesen 80,6 % der Personen einen refraktären Verlauf auf (SD oder PD). Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, anhand welcher Kriterien diese Einordnung erfolgte, retrospektiv nach 2014-NIH-Kriterien oder anhand der dokumentierten Anamnese bzw. Prüfarztbewertung.

Zum finalen Datenschnitt am 01.09.2022 hatten alle 77 Personen (100 %) sowohl die Studienbehandlung als auch die Studienteilnahme abgebrochen (Tabelle 7). Da das Behandlungsende protokollgemäß ereignisgesteuert war und kein fixes Ende vorsah, ist jede Behandlungsbeendigung formal ein Abbruch. Auf Ebene der Studienbehandlung waren die

häufigsten dokumentierten Abbruchgründe prüfärztliche Entscheidung (23 %), sonstige Gründe (18 %), Progression der untersuchten Erkrankung (cGvHD; 16 %), unerwünschte Ereignisse (13 %) sowie Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (12 %). Auf Ebene der Studienteilnahme entfielen die Abbrüche überwiegend auf Studienabbruch durch den Sponsor (38 %), sonstige Gründe (34 %) und Tod (18 %). Auf Ebene der Studienbehandlung sind in der Abbruchstatistik zwei klinisch und regulatorisch grundlegend unterschiedliche Situationen nicht voneinander zu trennen. Zum einen das klinisch indizierte, optionale Tapering der Studienmedikation nach 6 Monaten anhaltendem Ansprechen und Absetzen aller anderen Immunsuppressiva nach Ermessen des Prüfpersonals (siehe Tabelle 4) – eine therapeutisch erwünschte Behandlungsbeendigung, die einen Therapieerfolg widerspiegelt, die jedoch nicht Gegenstand der Fachinformation von Belumosudil ist [11]. Zum anderen die mit Amendment 3 (30.08.2021) eingeführte administrative Beendigungsregel, wonach alle erwachsenen Personen, die mindestens 6 Monate Belumosudil erhalten haben oder sich ohne Failure-free-Survival-Ereignis in der Langzeit-Follow-up-Phase befinden, die Teilnahme an der Studie KD025-213 zu beenden und in die Rollover-Studie KD025-217 überzuwechseln hatten – unabhängig vom klinischen Ansprechen (siehe Tabelle 3). Beide Mechanismen erscheinen in der Abbruchstatistik unter denselben Kategorien (z. B. „prüfärztliche Entscheidung“, „Studie durch Sponsor beendet“), sodass keine Angaben in den Studienunterlagen vorliegen, wie viele Personen welchem Mechanismus zuzuordnen sind. Es lässt sich daher nicht bestimmen, wie viele Personen die Studienbehandlung klinisch indiziert nach den Tapering-Regeln beendet haben und einen Therapieerfolg erzielten, und wie viele administrativ gemäß Amendment 3 aus der Studie herausgenommen wurden.

Studienmedikation

Alle Personen erhielten im bewertungsrelevanten Arm A der ROCKstar-Studie (KD025-213) die fachinformationskonforme Belumosudil-Dosierung von 200 mg einmal täglich oral in 28-Tage-Zyklen, beginnend an Tag 1 des ersten Zyklus. Die orale Einnahme sollte innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit erfolgen. Das Studienprotokoll sah definierte Regelungen für Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen, die Wiederaufnahme der Behandlung sowie den Abbruch der Studienmedikation vor, beispielsweise bei klinisch signifikanter Toxizität oder dem Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie (siehe Tabelle 4). Angaben dazu, wie häufig diese Regelungen in der mITT-Population tatsächlich zur Anwendung kamen, liegen in den Studienunterlagen nicht vor.

Als Begleitmedikation waren stabile systemische Standard-of-Care-cGvHD-Therapien erlaubt, sofern Dosis und Schema unverändert blieben. Nicht erlaubt waren u. a. die gleichzeitige Anwendung von Ruxolitinib sowie experimentelle systemische Immunsuppressiva zur cGvHD-Behandlung. Glukokortikoide waren als Begleitmedikation erlaubt und konnten nach mindestens 2 Wochen Belumosudil-Behandlung nach Prüfpersonal-Ermessen ausgeschlichen werden. Vorübergehende Dosiserhöhungen wegen cGvHD-Flares waren unter definierten Bedingungen möglich, wobei die Dosis 1 mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent nicht überschreiten durfte und die Rückführung auf die Ausgangsdosis innerhalb von 6 Wochen zu erfolgen hatte. Eine ausbleibende Rückführung sowie mehr als 2 Flare-Episoden mit Kortikosteroid-Erhöhung innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate galten als Behandlungsversagen. Das Ausschleichen von Belumosudil selbst war nach anhaltendem Ansprechen über 6 Monate und vollständigem Absetzen aller anderen Immunsuppressiva für mindestens 3 Monate vorgesehen, mit einer Reduktion von 200 mg QD auf 200 mg QOD über 2 Zyklen und anschließender Beendigung (eingefügt mit Amendment 3 vom 30.08.2021).

Im Hinblick auf pharmakologische Wechselwirkungen ist zu erwähnen, dass die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder starken CYP3A4-Induktoren die Belumosudil-Exposition vermindert. Personen, die entsprechende Komedikation erhielten,

konnten nach Ermessen des Prüfpersonals auf 200 mg zweimal täglich (BID) umgestellt werden. Da PPI-Komedikation kein Ausschlusskriterium in der Studie darstellte und Angaben zur Häufigkeit und Dauer dieser Umstellung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, lässt sich nicht ausschließen, dass ein Teil der Personen zeitweise unter BID-Dosierung stand.

Die mediane Behandlungsdauer von Belumosudil betrug 9,2 Monate (0,5 bis 40,5 Monate). Der größte Anteil der Personen wurde bis zu 6 Monate behandelt (39,0 %), während 24,7 % der Personen die Studienmedikation für 24 Monate oder länger erhielten (siehe Tabelle 10). Die Behandlungsdauer wurde gemäß Studienunterlagen als Datum der letzten Dosis minus Datum der ersten Dosis plus 1 Tag berechnet, ohne Abzug ungeplanter Unterbrechungen. Der Unterschied zwischen Behandlungs- und Beobachtungsdauer deutet darauf hin, dass zumindest ein Teil der Personen nach Abschluss der Behandlungsphase noch über einen längeren Zeitraum in einer Follow-up-Phase verblieben sein dürfte.

Die Prednison-Äquivalent-Dosis von Kortikosteroiden zu Baseline betrug im Median 0,18 mg/kg/Tag (0,03 bis 0,66 mg/kg/Tag), der Mittelwert lag bei 0,21 mg/kg/Tag (SD 0,14). Die Spannweite deutet auf eine erhebliche Heterogenität in der Kortikosteroid-Vorbehandlung innerhalb der Studienpopulation hin. Alle 77 Personen (100 %) erhielten im Studienverlauf mindestens eine Begleitmedikation. Im Bereich der cGvHD-Begleitmedikation erhielten sämtliche Personen systemische Kortikosteroide (100 %), davon 97,4 % Prednison. Nicht-systemische Kortikosteroide wurden bei 67,5 % der Personen dokumentiert, darunter Dexamethason bei 22,1 %. Calcineurin-Inhibitoren in systemischer Applikation erhielten 41,6 % der Personen, überwiegend Tacrolimus (39,0 %). Sonstige systemische cGvHD-Medikationen wurden bei 63,6 % der Personen dokumentiert, darunter Sirolimus bei 26,0 % (siehe Tabelle 11). Im Bereich der Nicht-cGvHD-Begleitmedikation erhielten ebenfalls alle Personen mindestens ein Präparat. Die am häufigsten vertretenen ATC-Klassen waren Antiinfektiva zur systemischen Anwendung (98,7 %), Präparate für das alimentäre System und den Stoffwechsel (98,7 %), Mittel mit Wirkung auf das Nervensystem (92,2 %) sowie antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung (88,3 %) (Tabelle 12). Die nahezu universelle Antiinfektiva-Prophylaxe von 98,7 % dürfte die erhebliche Immunsuppression dieser Population widerspiegeln, die sich aus der Grunderkrankung, der vorangegangenen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation sowie der fortgesetzten immunsuppressiven Therapie ergibt.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Belumosudil (Rezurock®) ist zugelassen zur 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. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Standarddosierung 200 mg einmal täglich oral zu einer Mahlzeit. Eine Dosierung von 200 mg zweimal täglich ist möglich, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Induktoren oder Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden. Die Behandlung von Belumosudil wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität empfohlen [11].

Belumosudil erhielt am 24. März 2026 im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bedingte Zulassung. Die Zulassung von Belumosudil umfasst Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Die mITT-Population der ROCKstar-Studie (KD025-213) enthält jedoch ausschließlich Erwachsene (Altersspanne: 21 bis 77 Jahre, Datenschnitt: 01.09.2022). Lediglich 3 Jugendliche wurden nachträglich in die Studie eingeschlossen und separat berichtet. Für die vorliegende Bewertung liegen damit keine belastbaren Daten für Personen unter 18 Jahren vor. Die EMA hat die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg auf Basis von PK-Extrapolation und der Ähnlichkeit der Erkrankung akzeptiert.

Im Rahmen der bedingten Zulassung wird weitere Evidenz erwartet, insbesondere aus der als spezifische Verpflichtung geforderten Phase-III-Studie EFC22965. Diese randomisierte, offene, multizentrische Studie vergleicht Belumosudil direkt mit Best Available Therapy bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien. Die finalen Ergebnisse sind der EMA bis Quartal 4 2029 vorzulegen [2].

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die ROCKstar-Studie (KD025-213) wurde ausschließlich in den USA durchgeführt und umfasste 34 Studienzentren. Die eingeschlossene Population war überwiegend kaukasischer Herkunft und das Alter der Personen in der mITT-Population lag zwischen 21 und 72 Jahren. Die Diagnosekriterien und Klassifikationssysteme für die cGvHD (NIH-Konsensus-Kriterien) sowie die Vortherapien entsprechen dem in Deutschland üblichen klinischen Standard. Die Studienpopulation spiegelt das typische Profil intensiv vorbehandelter erwachsener Patientinnen und Patienten wider, wie es auch im deutschen Versorgungsalltag anzutreffen ist. Zudem ist das Anwendungsgebiet von Belumosudil nicht auf bestimmte ethnische Gruppen oder geographische Regionen beschränkt und pharmakologische Besonderheiten, die eine differenzielle Wirksamkeit in der europäischen Bevölkerung nahelegen würden, sind nicht bekannt. Die Daten werden hinsichtlich der genannten Parameter als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen. Eine Einschränkung besteht jedoch hinsichtlich der Altersgruppe der Jugendlichen, da für Personen unter 18 Jahren keine Daten vorliegen.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential der ROCKstar-Studie (KD025-213) wird auf Studienebene als hoch eingestuft. Maßgeblich hierfür ist, dass die Nutzenbewertung sich ausschließlich auf den einarmig ausgewerteten Arm A (Belumosudil 200 mg QD) stützt. Ein direkter Vergleich mit einer Kontrolle bzw. Placebogruppe liegt nicht vor.

4.4 Mortalität

In der mITT-Population wurden 14 Todesfälle (18,2 %) bis zum finalen Datenschnitt 01.09.2022 dokumentiert; 63 Personen (81,8 %) wurden zensiert, davon 61 (79,2 %) als lebend und 2 (2,6 %) als Lost-to-Follow-up. Die mediane Beobachtungsdauer war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, was darauf hindeutet, dass zum Datenschnitt noch mehr als die Hälfte der Personen lebte. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeit betrugen 0,91 (0,81 bis 0,95) zu Monat 12 und 0,86 (0,75 bis 0,92) zu Monat 24 (Tabelle 13). Für Personen, die die Studienbehandlung oder die Studienteilnahme abgebrochen haben, bleibt unklar, ob der Überlebensstatus über den jeweiligen Abbruchzeitpunkt hinaus weiter erfasst wurde.

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Belumosudil auf die Mortalität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU in Modul 4 Daten zu den Endpunkten cGvHD-Ansprechen (ORR), die Dauer des Ansprechens, das Kortikosteroid-Absetzen sowie die Lee-Symptom-Skala vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte findet sich in Kapitel 2.3. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum cGvHD-Ansprechen das CR sowie die Symptomatik mittels Lee-Symptom-Skala berücksichtigt

Ein komplettes Ansprechen wurde bei 4 Personen (5,2 %) dokumentiert. Angesichts dieser geringen absoluten Zahl und der fehlenden Kontrollgruppe kann nicht beurteilt werden, ob dies auf die Behandlung mit Belumosudil zurückzuführen ist.

Für die Lee-Symptom-Skala werden die stetigen Auswertungen der Veränderung des Gesamtscores sowie der Domänenscores herangezogen. Der Responder-Auswertung auf Basis des vom pU präspezifizierten 7-Punkte-Schwellenwerts wird nicht gefolgt, da dieser Schwellenwert 7 % der Skalenspannweite von 0 bis 100 entspricht und damit unterhalb der nach IQWiG-Methode für komplexe Skalen geforderten Schwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite liegt. Die Auswertung der Lee-Symptom-Skala zu Zyklus 5 basiert auf Daten von 52 der 77 Personen der mITT-Population (Rücklaufquote knapp unter 70 %). Für den Gesamtscore, zu dem belastbarere Validierungsevidenz vorliegt als für die Domänenscores, zeigte sich eine mediane Veränderung von -4,4 Punkten (min; max: -32; 18). Ein p-Wert für die Veränderung des Gesamtscores wurde vom pU nicht berichtet.

Auf Ebene der Domänenscores variieren die medianen Veränderungen erheblich: Die größten medianen Reduktionen wurden für die Domänen „Energie“ (-8,3; min; max: -33; 33), „Psychische und emotionale Symptome“ (-8,3; min; max: -67; 42) sowie „Muskeln und Gelenke“ (-6,3; min; max: -50; 69) beobachtet. Demgegenüber zeigte der Domänenscore „Atmung“ keine mediane Veränderung (0,0; min; max: -30; 25) und der Domänenscore „Ernährung und Verdauung“ ebenfalls keine relevante Veränderung (0,0; min; max: -38; 19). Minimum und Maximum sind als Streuungsmaße nur eingeschränkt aussagekräftig, da sie durch Extremwerte einzelner Personen maßgeblich beeinflusst werden können. Die erheblichen Unterschiede in der Symptomausprägung zwischen den Domänen – sowohl in den Ausgangswerten zu Baseline als auch im Ausmaß der Veränderungen gegenüber Baseline – weisen auf eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Krankheitsverläufe hin.

Eine Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zur Lee-Symptom-Skala ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Belumosudil auf die Morbidität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie ROCKstar-Studie (KD025-213) nicht als Endpunkt erhoben.

4.7 Sicherheit

Die Sicherheitsauswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation (N = 77). Alle unerwünschten Ereignisse (UE) wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die UE-Erfassung eingingen, was die Interpretation der Sicherheitsdaten einschränkt.

In der Sicherheitspopulation wiesen 76 Personen (98,7 %) mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auf (ergänzend dargestellt). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) traten bei 52 Personen (67,5 %) auf, SUE bei 36 Personen (46,8 %) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei 15 Personen (19,5 %) (Tabelle 16).

Unter den UE mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in der Sicherheitspopulation waren die häufigsten Systemorganklassen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (75,3 %),

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (64,9 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (70,1 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (57,1 %), Erkrankungen des Nervensystems (45,5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (59,7 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (50,6 %) und Untersuchungen (44,2 %) (Tabelle 17).

Unter den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz von mindestens 5 % waren die häufigsten Systemorganklassen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20,8 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18,2 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (15,6 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (14,3 %), Gefäßerkrankungen (14,3 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,4 %), Untersuchungen (9,1 %), Herzerkrankungen (6,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (6,5 %), Gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen (6,5 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (5,2 %) (Tabelle 18).

Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) mit einer Inzidenz von mindestens 5 % waren die häufigsten Systemorganklassen: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (19,5 %); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (9,1 %); Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,8 %); Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (9,1 %) sowie Herzerkrankungen (5,2 %) (Tabelle 19).

Eine Interpretation und Bewertung der Sicherheit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Belumosudil auf die Sicherheit kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden. Die EMA bewertet das Sicherheitsprofil von Belumosudil im Kontext einer schwerwiegenden Erkrankung mit begrenzten Therapieoptionen als akzeptabel [2].

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Belumosudil ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden. Die Nutzenbewertung von Belumosudil basiert auf der zulassungsbegründenden Studie KD025-213, einer offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-II-Studie ohne Vergleichsarm zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil zur Behandlung der cGvHD.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Belumosudil ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ROCKstar (KD025-213)

Studie KD025-213 Darstellung der Ergebnisse	Belumosudil N = 77 ¹⁾	
Mortalität	N	Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)
Gesamtüberleben ²⁾³⁾	77	n. a. [n. a.; n. a.]; 14 (18,2)
		Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]
Gesamtüberleben Monat 12		0,91 [0,81; 0,95]
Gesamtüberleben Monat 24		0,86 [0,75; 0,92]
Morbidität	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Komplettes Ansprechen	77	4 (5,2)
Lee-Symptom-Skala ⁴⁾⁵⁾ – Gesamtscore (30 Items)		
Baseline Median (min; max)	74	26,6 (0; 56)
Veränderung von Zyklus 5 zu Baseline Median (min; max)	52	-4,4 (-32; 18)
Sicherheit ⁶⁾	N	Personen mit Ereignis, n (%)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	77	52 (67,5)
SUE	77	36 (46,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	77	15 (19,5)

¹⁾ Entspricht der mITT und Sicherheitspopulation.

²⁾ Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne von der ersten Gabe von Belumosudil bis zum Zeitpunkt des Todes, unabhängig von der Todesursache.

³⁾ Für Personen mit Studien- bzw. Behandlungsabbruch bleibt unklar, ob der Überlebensstatus über den Abbruchzeitraum hinaus erfasst wurde.

⁴⁾ Wertebereich der Skala: 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine stärkere Symptomlast. Ergebnisse zu den Domänenscores siehe Tabelle 15.

⁵⁾ Bewertungen der Lee-Symptom-Skala (Gesamt- und Domänenscores), die nach Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie erhoben wurden, sind von der Analyse ausgeschlossen.

⁶⁾ Alle UE wurden innerhalb der Studienlaufzeit sowie bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erhoben. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für UE konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention to-Treat-Population; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **DeFilipp Z, Couriel DR, Lazaryan A, Bhatt VR, Buxbaum NP, Alousi AM, et al.** National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. The 2020 treatment of chronic GVHD report. *Transplant Cell Ther* 2021;27(9):729-737. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.004>.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Rezurock (International non-proprietary name belumosudil): European public assessment report EMEA/H/C/006421/0000 [online]. 29.01.2026. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 15.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezurock-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Im A, Pusic I, Onstad L, Kitko CL, Hamilton BK, Alousi AM, et al.** Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2024;109(1):143-150. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2023.282734>.
4. **Kadmon.** A phase 2, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with chronic graft versus host disease (CGVHD) after at least 2 prior lines of systemic therapy (the ROCKstar study); clinical study protocol, vers. 1.0 - protocol amendment 5.0 [unveröffentlicht]. 28.02.2023.
5. **Kadmon.** A phase 2, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with chronic graft versus host disease (CGVHD) after at least 2 prior lines of systemic therapy (the ROCKstar study); clinical study report [unveröffentlicht]. 16.07.2020.
6. **Kadmon.** A phase 2, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of KD025 in subjects with chronic graft versus host disease (CGVHD) after at least 2 prior lines of systemic therapy (the ROCKstar study); statistical analysis plan, vers.1-2.1 [unveröffentlicht]. 16.07.2020.
7. **Kim DDH, Popradi G, Lepic K, Paulson K, Allan D, Nampoothiri RV, et al.** Cell Therapy Transplant Canada (CTTC) consensus-based guideline 2024 for management and treatment of chronic graft-versus-host disease and future directions for development. *Curr Oncol* 2024;31(3):1426-1444. <https://dx.doi.org/10.3390/curroncol31030108>.
8. **Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al.** Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015;21(6):984-999. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.025>.
9. **Palmer J, Chai X, Pidala J, Inamoto Y, Martin PJ, Storer B, et al.** Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2016;127(1):160-166. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-08-662874>.
10. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Belumosudil (Rezurock), 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 [unveröffentlicht]. 30.04.2026.

11. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Rezurock 200 mg Filmtabletten [online]. 03.2026. Frankfurt/Main (GER). [Zugriff: 15.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. **Teh C, Onstad L, Lee SJ.** Reliability and validity of the modified 7-day Lee chronic graft-versus-host disease symptom scale. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(3):562-567. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.11.020>.
13. **Vadakkal G, Eng S, Proli A, Ponce DM.** Updates in chronic graft-versus-host disease: novel treatments and best practices in the current era. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(10):1360-1368. <https://dx.doi.org/10.1038/s41409-024-02370-8>.
14. **Wolff D, Zeiser R, Scheid C, Luft T, Mielke S, Dreger P, et al.** Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch [online]. Stand: Januar 2023. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2023. [Zugriff: 15.05.2026]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>.

Anhang

Erhebungsebene des cGVHD Activity Assessment for Clinician und die Zuordnungsebene des cGVHD Response Assessment (siehe Operationalisierung ORR in Kapitel 2.3.2)

Appendix B: cGVHD Activity Assessment for Clinician				
ESOPHAGUS	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
	No esophageal symptoms	Occasional dysphagia or odynophagia with solid food or pills <u>during the past week</u>	Intermittent dysphagia or odynophagia with solid foods or pills, but not for liquids or soft foods, <u>during the past week</u>	Dysphagia or odynophagia for almost all oral intake, <u>on almost every day of the past week</u>
	☐	☐	☐	☐
	☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): ☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):			
UPPER GI	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
	No symptoms	Mild, occasional symptoms, with little reduction in oral intake <u>during the past week</u>	Moderate, intermittent symptoms, with some reduction in oral intake <u>during the past week</u>	More severe or persistent symptoms throughout the day, with marked reduction in oral intake, <u>on almost every day of the past week</u>
	☐	☐	☐	☐
	☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): ☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):			
LOWER GI	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
	No loose or liquid stools <u>during the past week</u>	Occasional loose or liquid stools, on some days <u>during the past week</u>	Intermittent loose or liquid stools throughout the day, <u>on almost every day of the past week</u> , without requiring intervention to prevent or correct volume depletion	Voluminous diarrhea <u>a on almost every day of the past week</u> , requiring intervention to prevent or correct volume depletion
	☐	☐	☐	☐
	☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): ☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):			
LUNGS	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
	No symptoms	Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring O ₂)
	☐	☐	☐	☐
	Spirometry Not done ☐	FEV ₁ (% Predicted):	FEV ₁ (L):	FVC (% Predicted):
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): ☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):				

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3					
EYES	No symptoms	Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requirement of lubricant eye drops ≤ 3 x per day)	Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring lubricant eye drops > 3 x per day or punctal plugs). WITHOUT new vision impairment due to KCS	Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision due to KCS					
	☐	☐	☐	☐					
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):									
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):									
	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3					
JOINTS AND FASCIA	No symptoms	Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)					
	☐	☐	☐	☐					
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):									
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):									
P-ROM Score	Shoulder	1 (Worst) 	2 	3 	4 	5 	6 	7 (Normal) 	Score _____
									Not done ☐
	Elbow	1 (Worst) 	2 	3 	4 	5 	6 	7 (Normal) 	Score _____
									Not done ☐
	Wrist/finger	1 (Worst) 	2 	3 	4 	5 	6 	7 (Normal) 	Score _____
								Not done ☐	
	Ankle	1 (Worst) 	2 	3 	4 (Normal) 				Score _____
								Not done ☐	
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):									
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify):									

	SCORE 0 No BSA involved	SCORE 1 1-18% BSA	SCORE 2 19-50% BSA	SCORE 3 > 50% BSA
SKIN	☐	☐	☐	☐
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify): _____				

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
SKIN FEATURES SCORE	No sclerotic features	Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)		Check all that apply: ☐ Deep sclerotic features ☐ "Hidebound" (unable to pinch) ☐ Impaired mobility ☐ Ulceration
	☐		☐	☐
If skin features score = 3, BSA% of non-moveable sclerosis/fasciitis: _____				
Other skin GVHD features (scored by BSA)				
Check all that apply:				
☐	Maculopapular rash / erythema	☐	Sclerotic features	☐
☐	Lichen planus-like features	☐	Papulosquamous lesions or ichthyosis	☐

How would you rate the severity of this patient's skin and/or joint tightening on the following scale, where 0 is not at all severe and 10 is the most severe symptoms possible:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Symptoms not at all severe											Most severe symptoms possible

	None	0	Mild or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
Erythema	None	0	Mild or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3
Lichenoid	None	0	Lichen-like changes (<25%)	1	Lichen-like changes (25-50%)	2	Lichen-like changes (>50%)	3
Ulcers	None	0			Ulcers involving (≤20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6
Total score for all mucosal changes								

☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify): _____				

LIVER	Total serum bilirubin (mg/dL):	ALT (U/L)	ALP (U/L)
Central Labs	_____	_____	_____
☐ Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____			
☐ Abnormality thought to represent GVHD PLUS other causes (specify): _____			
GLOBAL SEVERITY RATING Where would you rate the severity of this patient's chronic GvHD symptoms on the following scale, where 0 is cGVHD symptoms that are not at all severe and 10 is the most severe cGVHD symptoms possible:			
0	1	2	3
4	5	6	7
8	9	10	
cGVHD symptoms not at all severe			Most severe cGVHD symptoms possible

Abbildung 1: Erhebungsebene des cGVHD Activity Assessment for Clinician (siehe auch Lee et al. 2015 [8]).

Response Determination for Chronic GVHD Clinical Trials based on Clinician Assessments		
Organ	Complete Response	Partial Response
Skin	NIH Skin Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Skin Score by 1 or more points
Eyes	NIH Eye Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Eye Score by 1 or more points
Mouth	NIH Modified OMRS 0 after previous involvement	Decrease in NIH Modified OMRS of 2 or more points
Esophagus	NIH Esophagus Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Esophagus Score by 1 or more points
Upper GI	NIH Upper GI Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Upper GI Score by 1 or more points
Lower GI	NIH Lower GI Score 0 after previous involvement	Decrease in NIH Lower GI Score by 1 or more points
Liver	Normal ALT, alkaline phosphatase, and Total bilirubin after previous elevation of 1 or more	Decrease by 50%
Lungs	- Normal %FEV1 after previous involvement - If PFTs not available, NIH Lung Symptom Score 0 after previous involvement	- Increase by 10% predicted absolute value of %FEV1 - If PFTs not available, decrease in NIH Lung Symptom Score by 1 or more points
Joints and fascia	Both NIH Joint and Fascia Score 0 and P-ROM score 25 after previous involvement by at least 1 measure	Decrease in NIH Joint and Fascia Score by 1 or more points or increase in P-ROM score by 1 point for any site
Global	Clinician overall severity score 0	Clinician overall severity score decreases by 2 or more points on a 0-10 scale

Abbildung 2: Zuordnungsebene des cGvHD Response Assessment in der Studie KD025-213 (siehe auch Lee et al. 2015 [8]).

Kortikosteroid-Absetzen

Die Kortikosteroiddosis wurde ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfasst.

In der Studie KD025-213 erlebten 21 von 77 Personen der mITT-Population (27,3 %) das vollständige Absetzen systemischer Kortikosteroide (über eine Zeitspanne von mindestens ≥ 28 Tage) bis zum finalen Datenschnitt am 01.09.2022. Die übrigen 56 Personen wurden zensiert, davon 44 (57,1 %) aufgrund eines Behandlungsabbruchs und 12 (15,6 %) aufgrund des Beginns einer neuen systemischen Therapie. Da gemäß Protokoll ausschließlich der Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie als Zensierungsgrund vorgesehen war, ist der Behandlungsabbruch als nicht protokollierter und potentiell informativer Zensierungsgrund einzustufen. Die Kaplan-Meier-Schätzer sind daher nur eingeschränkt interpretierbar.

Die mediane Zeit bis zum Kortikosteroid-Absetzen wird mit 22,8 Monaten (95%-KI: 12,0 bis nicht erreicht) angegeben. Dieser Wert basiert auf den 21 Personen mit eingetretenem Ereignis. Das 25%-Quartil liegt bei 10,6 Monaten, d. h. ein Viertel der Ereignisse trat bis Monat 10,6 ein. Das 75%-Quartil wurde nicht erreicht, da insgesamt zu wenige Personen das Ereignis erlebten.

Die vom pU berichteten Kaplan-Meier-Schätzer betragen 0,86 (95%-KI: 0,75 bis 0,93) zu Monat 6, 0,65 (0,47 bis 0,78) zu Monat 12, 0,51 (0,32 bis 0,68) zu Monat 18 und 0,46 (0,26 bis 0,63) zu Monat 24. Da die Schätzer über den Beobachtungszeitraum fallen, handelt es sich um eine Überlebensfunktion: Sie geben den geschätzten Anteil der Personen an, die bis zum jeweiligen Zeitpunkt die Kortikosteroide noch nicht abgesetzt haben. Die kumulative Absetz-Rate ergibt

sich als 1 minus dem jeweiligen KM-Schätzer und beträgt 14 % (95%-KI: 7 % bis 25 %) zu Monat 6, 35 % (22 % bis 53 %) zu Monat 12, 49 % (32 % bis 68 %) zu Monat 18 und 54 % (37 % bis 74 %) zu Monat 24. Da 44 Personen (57,1 %) aufgrund eines Behandlungsabbruchs zensiert wurden, ist die Anzahl der unter Risiko stehenden Personen im Zeitverlauf erheblich gesunken. Wie viele Personen zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten noch in der Risikomenge verblieben waren, lässt sich nicht nachvollziehen, da weder die Risikomenge zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten (Number at risk) noch die Kaplan-Meier-Kurve vom pU vorgelegt wurden. Darüber hinaus ist die Interpretation des Endpunkts eingeschränkt, da nicht bekannt ist, ob nach dem dokumentierten Absetzen für mindestens 28 Tage zu einem späteren Zeitpunkt erneut Kortikosteroide eingesetzt wurden. Eine abschließende Beurteilung der Schätzer ist daher nicht möglich.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Kortikosteroid-Absetzen; Studie KD025-213, mITT-Population (finaler Datenschnitt: 01.09.2022)

Studie KD025-213 Kortikosteroid-Absetzen	Belumosudil N = 77
Ereignisse ¹⁾ , n (%)	21 (27,3)
Zensierungen ²⁾ , n (%)	
Neue Behandlung	12 (15,6)
Behandlung laufend	0
Behandlungsabbruch ³⁾	44 (57,1)
Mediane Zeit bis zum Kortikosteroid-Absetzen ⁴⁾ , Monate (min; max)	22,8 [12,0; n. a.]
Geschätzter Anteil der Personen mit Kortikosteroid-Absetzen, KM-Schätzer ⁵⁾ [95%-KI]	
Monat 6	0,14 [0,07; 0,25]
Monat 12	0,35 [0,22; 0,53]
Monat 18	0,49 [0,32; 0,68]
Monat 24	0,54 [0,37; 0,74]

¹⁾ Vollständiges Absetzen systemischer Kortikosteroide für mehr als 28 Tage während der Belumosudil-Behandlungsperiode (Definition gemäß SAP). Gemäß Studienbericht wird das Ereignis hingegen als Kortikosteroiddosis von 0 mg im jeweiligen Zyklus beschrieben, was auf eine zyklusbezogene Definition hindeutet und nicht deckungsgleich mit der im SAP präspezifizierten Definition ist. Es bleibt unklar, welche Definition der tatsächlichen Auswertung zugrunde liegt. Darüber hinaus ist das Absetzen als einmaliges Ereignis definiert; ob Personen nach Eintreten des Ereignisses erneut Kortikosteroide erhielten, wird nicht erfasst, sodass keine Aussage zur Dauerhaftigkeit des Absetzens möglich ist.

²⁾ Zensiert wurden Personen mit oder nach Beginn einer neuen systemischen cGvHD-Therapie (gemäß SAP: „on or after new systemic cGvHD treatment“).

³⁾ Der Behandlungsabbruch war gemäß Protokoll nicht als Zensierungsgrund präspezifiziert; da 44 von 56 zensierten Personen (57,1 %) aufgrund eines Behandlungsabbruchs zensiert wurden, ist die Annahme der nicht-informativen Zensierung, die der Kaplan-Meier-Methode zugrunde liegt, möglicherweise verletzt. Die KM-Schätzer und die daraus abgeleiteten reziproken Schätzer können dadurch verzerrt sein.

⁴⁾ Angaben beziehen sich auf Personen mit Ereignis: 21 (27,3 %).

⁵⁾ Die vom pU berichteten KM-Schätzer (Originalwerte: 0,86 [95%-KI: 0,75; 0,93] zu Monat 6, 0,65 [0,47; 0,78] zu Monat 12, 0,51 [0,32; 0,68] zu Monat 18, 0,46 [0,26; 0,63] zu Monat 24) geben den geschätzten Anteil der Personen an, die bis zum jeweiligen Zeitpunkt die Kortikosteroide noch nicht abgesetzt hatten. Die in der Tabelle ausgewiesenen reziproken Schätzer wurden berechnet als 1 minus dem jeweiligen KM-Schätzer und geben die kumulative Absetz-Rate an. Die Konfidenzintervalle der reziproken Schätzer ergeben sich entsprechend als [1 minus obere KI-Grenze; 1 minus untere KI-Grenze] des Originalwerts.

Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; mITT: modifizierte Intention to-Treat-Population; n. a.: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan