



# Belumosudil till vuxna och barn över 12 år vid kronisk graft-versus-host-sjukdom efter minst två tidigare behandlingar

Tidig bedömningsrapport 2025-03-13

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Belumosudil (Rezurock är varumärkesnamnet i Storbritannien och USA)
Nyhetsbeskrivning	Ny substans.
Klassificering	ATC-kod: L04AA48
Företag	Surface Logix, BK Pharmaceuticals; Kadmon Pharmaceuticals; Romeck Pharma och Sanofi.
Indikation, förväntad	Barn över 12 år och vuxna med kronisk graft-versus-host-sjukdom (GvHD) efter minst två tidigare misslyckade behandlingar.
Verkningsmekanism	Belumosudil är en selektiv hämmare av Rho-associerad coiled-coil innehållande kinas 2 (ROCK2). Belumosudil reducerar antalet av två olika typer av T-hjälparceller (typ 17 och follikulära). Detta sker via en nedreglering av STAT3 och en ökning av regulatoriska T-celler via uppreglering av STAT5 [1].
Dosering, förväntad	200 mg peroralt en gång per dygn
Administreringsätt	Peroralt
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-10 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-10 PRIME <input type="checkbox"/> Sär läkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [2], Kanada, Japan, Storbritannien och Australien.
Berörd vårdverksamhet	Hematologi eller onkologi
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Enligt uppgifter från NICE i Storbritannien är listpriset för 30 tabletter belumosudil 200 mg 6 708 £ [3]. Enligt växelkurs 2024-11-26 motsvarar detta 92 700 Kr (30 dagar) eller 1 128 000 Kr per år. Det kanadensiska HTA (Canada's Drug and Health Technology Agency; CADTH) uppskattar årskostnaden för belumosudil till 137 313 CAD, vilket motsvarar 1 070 000 Kr. Patienter som står på protonpumpshämmare (PPI) kräver dubbla dosen och då blir årskostnaden 2 140 000 Kr [4]. Vi saknar tillgång på antal patienter som kan bli aktuella för detta läkemedel och som behandlas med PPI.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>



Resurspåverkan	
Annan påverkan	Nej.
Sjukdomen	
<b>Förekomst</b>	I Sverige allogentransplanteras knappt 300 patienter årligen (majoriteten vuxna). Av dessa blir inte alla långtidsöverlevare. Av de som överlever mer än två år drabbas 30–70 procent av kronisk GvHD [5]. Vi saknar uppgift om hur stor andel av patienterna med kronisk GvHD som kräver systemisk behandling. I en retrospektiv analys av 2 941 patienter (vuxna och barn), som erhållit hematopoetisk celltransplantation (HCT), var den kumulativa incidensen kronisk GvHD efter två års uppföljning 34 procent [6]. Det är svårt att uppskatta antalet patienter som erhållit HCT och som inte svarar på två olika linjers behandlingar mot GvHD.
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	Kronisk GvHD riskerar att påverka patientens livskvalitet och överlevnad, och är en av de mest betydande komplikationerna efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) [7].
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:</p> <p>Många patienter kräver två till tre års behandling mot GvHD, 20 procent av alla patienter med kronisk GvHD behöver behandling i mer än fem år och vissa hela livet [7].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Måttlig kronisk GvHD</b> kräver som regel systemisk immunsuppression för att inte försämrats.</li> <li>- <b>Svår kronisk GvHD</b> hanteras enligt nedan som steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD</li> </ul> <p>Steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD definieras som:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ingen symtomminskning trots prednisolon 1 mg/kg/dygn i mer än två veckor</li> <li>2. ingen förbättring trots prednisolon 0,5 mg/kg/dygn i 4–8 veckor</li> <li>3. svårighet att trappa ned steroider under 0,25–0,5 mg/kg/dygn.</li> </ol> <p><b>Andra linjens behandling vid steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruxolitininib</li> <li>• Extrakorporal fotoferes (ECP), framför allt vid hud- och munengagemang.</li> <li>• Ibrutinib är godkänt på indikationen i USA, men inte i Sverige</li> </ul> <p>Historiskt har kalcineurinhämmare (CNI), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare och azatioprin använts som steroidsparande läkemedel. Även rituximab, lågdos metotrexat, imatinib, TNF<math>\alpha</math>-blockad med flera kan ha effekt [8].</p> <p><b>Diagnostik och behandling av kronisk GvHD, Stöddokument 2024-01-30 Version 1.0</b>  <a href="https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/stoddokument-diagnostik-och-behandling-av-kronisk-gvhd.pdf">https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/stoddokument-diagnostik-och-behandling-av-kronisk-gvhd.pdf</a></p>



Vetenskaplig dokumentation		
	KD025-208 NCT02841995 [9-11]	ROCKstar/KD025-213 NCT03640481 [1, 10, 14]
<b>Typ av studie</b>	Öppen fas IIa "dose-finding"- studie	Öppen, randomiserad fas II multicenterstudie
<b>Status</b>	avslutad	Avslutad
<b>Antal patienter</b>	54 (63% män)	132 (57 % män)
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder <math>\geq</math> 18 år, män och kvinnor</li> <li>• Kronisk GvHD</li> <li>• Allogen benmärgstransplantation eller allogen hematopoetisk stamcellstransplantation</li> <li>• Genomgått 1 till 3 terapilinjer (LOT)</li> <li>• Erhåller glukokortikoidbehandling med eller utan en kalcineurinhämmare och/eller samtidig extrakorporal fotoferes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kronisk GvHD</li> <li>• Genomgått 2 till 5 olika terapilinjer (LOT) och kräver ytterligare behandling</li> </ul>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut GvHD</li> <li>• Gravid eller ammande</li> <li>• Utredningsbehandling inom 28 dagar före studieläkemedel</li> <li>• Återfall av underliggande cancer eller lymfoproliferativ sjukdom</li> <li>• QTc(F) <math>&gt;</math>480 ms</li> <li>• Intag av läkemedel som är CYP3A4 inhibitorer eller moderata/starka CYP3A4 inducerare</li> <li>• Hög alkoholkonsumtion senaste 6 månaderna</li> <li>• Tidigare HIV/aktiv HVC eller HBV</li> <li>• Annan malignitet <math>&lt;</math>3 år före screening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocyt partikelkoncentration TPK <math>&lt;</math>50 <math>\times</math> 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Absolut neutrofilantal <math>&lt;</math> 1,5 <math>\times</math> 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• ASAT or ALAT <math>&gt;</math> 3 gånger över normalt intervall bilirubin <math>&gt;</math>1,5 gånger över normalt intervall</li> <li>• QTc(F) <math>&gt;</math>480 ms</li> <li>• eGFR <math>&lt;</math> 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• FEV1 <math>\leq</math> 39%.</li> </ul>
<b>Interventionsbehandling</b>	<p>Belumosudil 200 mg po 1 gång/dag Belumosudil 200 mg po 2 gånger/dag Belumosudil 400 mg po 1 gång/dag</p> <p>Behandling till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet (utvärdering var 28:e dag)</p>	<p>Belumosudil 200 mg po 1 gång/dag Belumosudil 200 mg po 2 gånger/dag</p>
<b>Jämförelsearm</b>	Jämförelsearm saknas	Jämförelsearm saknas
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	<p>Behandlingssvaret ORR bestod enbart av patienter med partiellt behandlingssvar (PR)</p> <p><b>Behandlingssvar (ORR)</b> (95 % KI) <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 65 % (38–86%) Median behandlingstid 8,5 mån Belumosudil 200 mg x 2: 69 % (41–89%) Median behandlingstid 7,5 månader Belumosudil 400 mg x 1: 62% (38–82%) Median behandlingstid 9 månader</p>	<p>Uppdelningen av ORR i PR och CR presenteras inte för hela studien (endast efter 12 månader).</p> <p><b>Behandlingssvar (ORR)</b> (95 % KI) <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 74% (62–84 %) Median behandlingstid 9,4 månader ORR vid 12 mån: 74% (62–84%) PR 68 % CR 6 %</p> <p>Belumosudil 200 mg x 2: 77% (65–87%) Median behandlingstid 11,8 månader ORR vid 12 mån 76% (64–86%) PR 73 % CR 3%</p>
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Median responsduration (DOR) 35 veckor för samtliga inkluderade patienter.	Median responsduration ( <b>DOR</b> ) för samtliga patienter som behandlades med belumosudil och som svarade på behandlingen: 54 veckor



## Vetenskaplig dokumentation

	<p>Genomsnittlig <b>kortikosteroiddosreduktion</b> från utgångsläget:  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 50%                  Belumosudil 200 mg x 2: 36%                  Belumosudil 400 mg x 1: 47%</p> <p><b>Andel med kliniskt relevant GvHD-förbättring</b> (≥ 7 poäng på Lee Symtom Scale score):  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 53% (28–77 %)                  Belumosudil 200 mg x 2: 44% (20–70 %)                  Belumosudil 400 mg x 1: 52% (30–74 %)</p> <p>Andel (95 % KI) utan behandlingssvikt (FFS) och total överlevnad (OS) redovisas endast för samtliga patienter som erhöll belumosudil.</p> <p><b>FFS</b>                  47% (33–60%) efter 12 månader                  33% (21–46%) efter 24 månader</p> <p><b>OS</b>                  91% (79–96%) efter 12 månader                  82% (69–90%) efter 24 månader</p>	<p>Mediantid till behandlingssvar (<b>TTR</b>) för samtliga patienter som erhöll belumosudil: 5 veckor (minst 4 veckor; maximalt 66 veckor)</p> <p>Genomsnittlig <b>kortikosteroiddosreduktion</b> från utgångsläget  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 43 %                  Belumosudil 200 mg x 2: 48 %</p> <p><b>Andel med kliniskt relevant GvHD-förbättring</b> (≥ 7 poäng på Lee Symtom Scale score)  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 59 %                  Belumosudil 200 mg x 2: 62 %</p> <p>FFS och OS visas som andel (95 % KI)</p> <p><b>FFS</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>:                  57 % (44–68%) efter 12 månader                  Belumosudil 200 mg x 2:                  56 % (43–67%) efter 12 månader</p> <p><b>OS</b>                  89% (82–93%) efter 24 månader</p>
<p><b>Säkerhet</b></p>	<p><b>Dödsfall</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 0 %                  Belumosudil 200 mg x 2: 0 %                  Belumosudil 400 mg x 1: 10 % (2/21)</p> <p><b>Allvarliga biverkningar (SAE)</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 29 % (5/17)                  Belumosudil 200 mg x 2: 38 % (6/16)                  Belumosudil 400 mg x 1: 57 % (12/21)                  SAE hos fler än en patient oberoende av dos: dyspné 7%, pneumoni 6%, hypoxi 4% och influensaliknande besvär 4%.</p> <p><b>Studieavbrott på grund av biverkningar</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 12 % (2/17)                  Belumosudil 200 mg x 2: 0 %  <u>Belumosudil 400 mg x 1</u>: 5 %</p>	<p><b>Dödsfall</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 12 % (8/66)                  Belumosudil 200 mg x 2: 9 % (6/66)</p> <p><b>Allvarliga biverkningar (SAE)</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: 41 %                  Belumosudil 200 mg x 2: 35 %</p> <p><b>Biverkningar ≥ grad 3 hos ≥ 5 % av patienterna</b>  <u>Belumosudil 200 mg x 1</u>: Pneumoni 9 %, hypertoni 6 %, hyperglykemi 5 %                  Belumosudil 200 mg x 2: Pneumoni 6 %, hypertoni 6 %, hyperglykemi 5 %</p> <p><b>Studieavbrott på grund av biverkningar</b>                  Samtliga patienter: 21 % (28/132)</p>
<p><b>ORR</b> (<i>overall response rate</i>) andel med behandlingssvar; <b>CR</b> (<i>complete response</i>) andel med komplett behandlingssvar; <b>FFS</b>: (<i>failure free survival</i>) tiden till återfall, behov av ytterligare behandling mot GvHD eller död som inte beror på återfall, KI: konfidensintervall, <b>LOT</b> (<i>line of therapy</i>) terapilinjer, <b>PR</b> (<i>partial response</i>) andel med partiellt behandlingssvar, <b>DOR</b> (<i>duration of response</i>) responsduration; <b>OS</b> (<i>overall survival</i>) total överlevnad, <b>SAE</b> (<i>serious adverse event</i>) allvarlig biverkning, <b>TTR</b> (<i>Time to response</i>) tid till behandlingssvar;</p>		
<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<p>Effekten av belumosudil kan vara svårvärderad eftersom det saknas en jämförelsegrupp. I Rockstar-studien stratifierades patienterna 1:1 utifrån svårighetsgrad av kronisk GvHD och tidigare exponering för ibrutinib. Andelen patienter som hade behandlats med ruxolitinib var 30 procent i den lägre doseringen (200 mg x 1) och 27 procent i den högre doseringen (200 mg x 2).</p>	





Pipeline	
<b>Andra läkemedel med indikationen</b>	<p>Vid kronisk graft-versus-host-sjukdom finns studier vid sökning i IHSI-databasen (2024-10-11) för</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• axatilimab en anti-CSF-1R monoklonal antikropp, tredje eller senare linjen, fas II, NCT04710576</li> <li>• axatilimab vid nydiagnostiserad sjukdom, fas II, NCT06388564</li> <li>• lubricin (rhPRG-4) vid måttlig till svår sjukdom i ögat, fas I/II, NCT06495307</li> </ul>
<b>Andra indikationer för läkemedlet</b>	<p>Studier med belumosudil genomförs också vid följande indikationer (databasen Adisinsight och IHSI-databasen 2024-10-11):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• med kortikosteroider som förstahandsbehandling vid måttlig till svår kronisk graft-versus-host-sjukdom, fas III, NCT06143891</li> <li>• avstötning efter lungtransplantation, fas III, NCT06082037</li> <li>• idiopatisk lungfibros, fas II, NCT02688647</li> <li>• bronkiolit obliterans, fas II, NCT05922761</li> <li>• plackpsoriasis, fas II, NCT02106195, NCT02317627</li> <li>• multipelt myelom (RRMM), fas I/II, NCT04643002, NCT06105554</li> </ul>

## Författare

**Emelie Elfving**  
ST-läkare klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

**Carl-Olav Stiller**  
Docent, överläkare  
Klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

**Region Stockholm**  
Författarna har lämnat jävsdeklaration, inget jäv föreligger.

## Referenser

1. Cutler, C., et al., *Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study*. Blood, 2021. **138**(22): p. 2278-2289.
2. FDA. *REZUROCK for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with chronic graft-versus-host disease (chronic GVHD) after failure of at least two prior lines of systemic therapy*. 2024 [cited 2024-11-04]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/214783s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214783s005lbl.pdf).
3. NICE. *Belumosudil for treating chronic graft-versus-host disease after 2 or more systemic treatments in people 12 years and over (07 February)*. 2024 [cited 2024-11-26]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta949/chapter/2-Information-about-belumosudil>.
4. Canadian Journal of Health Technologies (Vol 4/issue 3) March. *CADTH Reimbursement Recommendation: Belumosudil (Rezurock)*. 2024 [cited 2024-11-26]; Available from: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0789/SR0789>.



5. Regionala cancercentrum i samverkan. *Remissrunda – Stöddokument för diagnostik och behandling av kronisk GvHD*. 2023 [cited 2024-11-26]; Available from: <https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram/kommande-varprogram/2023/230415/sd-remissversion-gvhd.pdf>.
6. Flowers, M.E., et al., *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria*. *Blood*, 2011. **117**(11): p. 3214-9.
7. Regionala cancercentrum i samverkan. *Diagnostik och behandling av kronisk GvHD stöddokument 202401-30 Version: 1.0*. 2024 [cited 2024-10-14]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/diagnostik-och-behandling-av-kronisk-gvhd/>.
8. Saidu, N.E.B., et al., *New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions*. *Front Immunol*, 2020. **11**: p. 578314.
9. Clinicaltrials.gov. *NCT02841995 A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (has results), June 28*. 2023 [cited 2024-11-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841995?term=NCT02841995&rank=1>.
10. Lee, S.J., et al., *Correlation of Patient-Reported Outcomes with Clinical Organ Responses: Data from the Belumosudil Chronic Graft-versus-Host Disease Studies*. *Transplant Cell Ther*, 2022. **28**(10): p. 700 e1-700 e6.
11. Jagasia, M., et al., *ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease*. *J Clin Oncol*, 2021. **39**(17): p. 1888-1898.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT04930562 Efficacy and Safety of BN101 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) (has results), January 17*. 2024 [cited 2024-11-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04930562?intr=Belumosudil&term=Graft%20vs%20Host%20Disease&p age=1&rank=7>.
13. Wang, Y., et al., *A phase II study of belumosudil for chronic graft-versus-host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China*. *BMC Med*, 2024. **22**(1): p. 142.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT03640481 Efficacy and Safety of KD025 in Subjects With cGVHD After At Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy (has results), December 21*. 2023 [cited 2024-11-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03640481?term=NCT03640481&rank=1>

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkännts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne

