



Rekomendacja nr 193/2025

z dnia 12 grudnia 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego
Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci
w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko
gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch
wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego), **wyłącznie dla pacjentów, u których refundowane opcje terapeutyczne zostały wyczerpane lub są przeciwwskazane.**

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zbadania zasadności dalszego wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego. Lek był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r., uzyskując pozytywną rekomendację na wydawanie zgód na refundację w ramach importu docelowego.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi na rzecz ponownej oceny, u pacjentów z cGVHD po niepowodzeniu terapii i choroby odpornej na sterydy jako opcję o najwyższej kategorii zaleceń wymienia się ruksolitynib. Opcje o niższej kategorii zaleceń obejmują belumosudil (BEL) i fotoferezę pozaustrojową (ECP) oraz m.in. ibrutynib, rytuksymab, mykofenolan mofetylu (MMF) i takrolimus.

Aktualnie w analizowanym wskazaniu finansowane są technologie wymieniane w wytycznych tj. ruksolitynib (od 2023 r.), MMF, takrolimus, a od stycznia 2026 r. do koszyka świadczeń gwarantowanych włączona zostanie również ECP.

W ramach aktualizacji analizy klinicznej zidentyfikowano analizę zbiorczą Lee 2025 (obejmującą badania pierwotne włączone do poprzedniej oceny oraz badanie przedłużone – KD025-217, oceniające stosowania BEL w różnych dawkach u 208 pacjentów), jak również przegląd systematyczny z metaanalizą Rathje 2025 (16 badań, łącznie 651 pacjentów). Oba opracowania wtórne obejmują badania pierwotne uwzględnione w pierwszorazowej ocenie i w tym kontekście nie stanowią nowych dowodów klinicznych. Badania wtórne wskazują na podobne wyniki i wnioski w zakresie efektywności BEL, nie zmieniając dotychczasowego wnioskowania.

Szacunkowa cena netto (zawierająca marżę hurtową) produktu leczniczego Rezurock wynosi ok. 95,5 tys. PLN za opakowanie zawierające 30 tabletek (dane MZ aktualne na maj 2025 r.). Lek Rezurock sprowadzony był w ramach importu docelowego w 2024 r. dla 3 pacjentów (łącznie 15 opakowań na kwotę refundacji ok. 1,43 mln PLN). Przy założeniu, że liczba sprowadzanych opakowań pozostanie bez zmian, oszacowany całkowity koszt w kolejnym roku refundacji wyniesie ok. 1,58 mln PLN. Należy jednocześnie podkreślić, że istnieje wysoka niepewność w zakresie liczebności populacji w kolejnych latach oraz rzeczywistego czasu leczenia, a tym samym niepewne pozostaje rzeczywiste zużycie leku.

Należy zaznaczyć, że zmianie uległa sytuacja rejestracyjna leku, który aktualnie podlega ocenie EMA – w październiku 2025 roku EMA wydała negatywną opinię dotyczącą dopuszczenia produktu leczniczego

Rezurock do obrotu (brak decyzji Komisji Europejskiej). Głównym powodem tej decyzji było uznanie, że potencjalne korzyści ze stosowania leku Rezurock nie przewyższają związanych z nim ryzyk – jednak w związku z odwołaniem się Wnioskodawcy od decyzji, EMA przeprowadza ponowną ocenę leku w celu wydania finalnej decyzji.

Biorąc pod uwagę istotność stanu klinicznego, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów, u których opcje terapeutyczne zostały wyczerpane, brak dowodów naukowych zmieniających pierwotne wnioskowanie na temat efektywności belumosudilu, pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz w szczególności zasadność zapewnienia możliwości kontynuacji leczenia belumosudilem pacjentów z cGVHD, podtrzymanie dotychczasowej pozytywnej rekomendacji uznaje się za zasadne, pomimo nierozstrzygniętej sytuacji rejestracyjnej produktu leczniczego Rezurock.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności dalszego wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rezurock (belumosudil), tabletki 200 mg, we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Problem zdrowotny

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD, ang. *graft versus host disease*, ICD-10: D89.81; T86.0 – odrzut szpiku kostnego) jest zaburzeniem ogólnoustrojowym, mogącym stanowić zagrożenie życia. GVHD jest częstym powikłaniem po przeszczepie komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, które klasyfikuje się na podstawie czasu wystąpienia od przeszczepu na ostrą i przewlekłą postać oraz na podklasy na podstawie objawów klinicznych.

Czynnikami ryzyka wystąpienia cGVHD są m.in.: niespokrewniony i/lub niedopasowany dawca oraz starszy wiek dawcy. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym jest historia i ciężkość ostrej GVHD.

Częstość występowania cGVHD może sięgać nawet 50-80% po przeszczepie allo-HCT. GVHD jest uważana za jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności po przeszczepie komórek krwiotwórczych – śmiertelność może sięgać nawet 10-25%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi na rzecz reoceny wytycznymi, po niepowodzeniu terapii i choroby odpornej na steroidy jako opcję o najwyższej kategorii zaleceń wymienia się ruksolitynib, a w ramach opcji o niższej kategorii zaleceń wymienia się BEL i ECP oraz m.in. ibrutynib, rytuksymab, MMF i takrolimus.

Od czasu pierwotnej oceny nastąpiły zmiany w zakresie refundacji w omawianym wskazaniu. W 2023 roku uruchomiono program lekowy B.149 „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0)”, w ramach którego ruksolitynib jest refundowany dla pacjentów z ciężką lub umiarkowaną postacią cGVHD, u których odpowiedź na leczenie kortykosteroidami była niewystarczająca (po przeszczepie allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych). Dodatkowo, od 1 stycznia 2026 roku ECP zostanie włączona do wykazu świadczeń gwarantowanych.

Pomimo dostępności technologii, które mogą stanowić alternatywę dla BEL (tj. ruksolitynib, MMF, takrolimus, a od stycznia 2026 r. również ECP), należy podkreślić, że ze względu na indywidualny tryb dostępności (import docelowy) BEL powinien być rozważany w przypadku niepowodzenia finansowanych terapii, gdy inne możliwości leczenia zostały wyczerpane lub są przeciwwskazane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Belumosudil jest inhibitorem kinazy Rho (ROCK) z istotnie większą selektywnością dla ROCK2 w porównaniu z ROCK1. Pomaga rozwiązać problem dysregulacji immunologicznej poprzez przesunięcie równowagi pomiędzy komórkami Th17 a komórkami T-regulatorowymi, tłumiąc w ten sposób kaskadę zapalną. Lek jest dostępny w formie tabletek do stosowania doustnego.

Rezurock nie posiada aktualnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EMA – w październiku 2025 roku wydano negatywną opinię dotyczącą dopuszczenia produktu leczniczego Rezurock do obrotu

(brak decyzji Komisji Europejskiej). Głównym powodem było uznanie, że potencjalne korzyści nie przewyższają ryzyk związanych stosowaniem leku Rezurock. W związku z odwołaniem się Wnioskodawcy od decyzji, EMA przeprowadza reocenę leku w celu wydania finalnej decyzji.

Rezurock posiada rejestrację FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia systemowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym FDA.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Pierwszorazowa ocena BEL, przeprowadzona przez Agencję w 2022 roku, opierała się głównie o wyniki dwóch otwartych badań klinicznych – badania Cutler 2021 (fazy 2a z randomizacją, KD025-208) oraz Jagasia 2021 (fazy 2 bez randomizacji, KD025-213). W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek BEL (1x200 mg, 2x200 mg, 1x400 mg – wyłącznie Jagasia 2021) bez porównania z innymi terapiami. W wyniku przeprowadzonej oceny stwierdzono, że badania wykazały korzyści płynące ze stosowania BEL, m.in. w zakresie:

- całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR): 74-77% (Cutler 2021) oraz 63-67% (Jagasia 2021), w zależności od dawki dobowej leku; najwyższy ORR uzyskano w obszarze stawów/powięzi (71%) i dolnego odcinka przewodu pokarmowego (69%), a najniższy w płucach (26%) (Cutler 2021);
- mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR): 38 (Jagasia 2021) oraz 54 tyg. (Cutler 2021);
- przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS) w 12 mies.: 47% (Jagasia 2021) oraz 56% (Cutler 2021);
- przeżycia całkowitego w 24 mies.: 82% (Jagasia 2021) oraz 89% (Cutler 2021).

Ponadto zaobserwowano wpływ na poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie dawki kortykosteroidów (u 65-67% pacjentów).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji przeglądu, do analizy włączono analizę zbiorczą Lee 2025, obejmującą badania pierwotne włączone do poprzedniej oceny (Cutler 2021 – KD025-208, Jagasia 2021 – KD025-213) oraz badanie przedłużone (KD025-217), oceniające stosowanie BEL w różnych dawkach w grupie 208 pacjentów. Ponadto zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą Rathje 2025 (16 badań – 4 prospektywne, w tym badania pierwotne uwzględnione poprzednio oraz 12 retrospektywnych), obejmujący 651 dorosłych pacjentów z cGVHD.

Należy zaznaczyć, że zarówno analiza zbiorcza Lee 2025, jak i metaanaliza Rathje 2025, uwzględniają badania pierwotne włączone do przeglądu na rzecz analizy klinicznej pierwszorazowej oceny BEL i w tym kontekście nie stanowią nowych dowodów klinicznych.

Skuteczność

Lee 2025

Wyniki w analizie zbiorczej Lee 2025 potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach pierwotnych:

- ORR w mITT populacji wyniósł 72% (najniższy dla dawki 1x400 mg: 57%); najwyższy odsetek odpowiedzi uzyskano w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (72%), a najniższy w wątrobie (29%) i płucach (30%);
- DOR wyniósł ogółem 62,3 tyg. i był spójny dla dawek obejmujących dawki 1x200 mg oraz 2x200 mg oraz znacząco krótszy dla dawki 1x400 mg (17,3 tyg.);
- FFS wyniosło 56% i 40% odpowiednio w 12 i 24 miesiącu.

U około 68% pacjentów doszło do redukcji dawki kortykosteroidów (średnio o 46%).

Należy podkreślić znacząco gorsze wyniki uzyskane w grupie 1x400 mg względem grup pozostałych dawek, przy czym nie jest to dawka stosowana w praktyce klinicznej.

PS Rathje 2025

Wyniki metaanalizy wskazują na:

- ORR przy uwzględnieniu wszystkich badań: 60% (95% CI: 53; 67; $p=0,002$, $I^2=62\%$); istotne statystycznie różnice pomiędzy typami badań ($p<0,001$), najwyższy ORR dla badań prospektywnych; najwyższy odsetek odpowiedzi uzyskano dla obszaru dolnego odcinka przewodu pokarmowego i stawów/powięzi (52%), a najniższy w przypadku płuc: 25%;
- czas do wystąpienia odpowiedzi: mediana 8,94 tyg. (95% CI: 5,75; 13,88);
- FFS: 57% (95% CI: 46; 67; $I^2=73\%$);
- OS dla okresu obserwacji 6-29 miesięcy: 87% (95 CI: 84; 90; $I^2=0\%$).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa oceny pierwszorazowej z 2022 r., opartej na 2 badaniach pierwotnych, przerwanie leczenia wystąpiło u od 41% (Jagasia 2021) do 63% pacjentów (Cutler 2021), głównie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W obu badaniach pierwotnych ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano u około 40% pacjentów i obejmowały one najczęściej: zapalenie płuc, duszność, hipoksję, chorobę grypopodobną.

W badaniu Jagasia 2021 odnotowano 4 zgony w trakcie badania (nawrót białaczki, zapalenie płuc, zatrzymanie akcji serca, progresja cGVHD), przy czym żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem belumosudilem. Natomiast w trakcie badania Cutler 2021 doszło do 14 zgonów z powodu m.in. niewydolności wielonarządowej i infekcji prawdopodobnie związanej z belumosudilem, zatrzymania akcji serca, niewydolności oddechowej, nawrotu ostrej białaczki szpikowej.

Lee 2025

Wyniki analizy Lee 2025 wskazują, iż ok. 90% pacjentów przerwało leczenie, z czego 26% z powodu postępu cGVHD, 11% z powodu działań niepożądanych, 6% z powodu postępu nowotworu złośliwego. Spośród 208 pacjentów, 47 zmarło po zaprzestaniu stosowania BEL – 13 pacjentów (6,3%) w ciągu 28 dni od zakończenia oraz 34 pacjentów po co najmniej 28 dniach od zaprzestania stosowania BEL.

PS Rathje 2025

W metaanalizie ocena bezpieczeństwa terapii została oparta na wynikach badań prospektywnych. Zdarzenia niepożądane związane z terapią wystąpiły u 38-67% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane (stopnia ≥ 3) u 29-61%. Jakikolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86-99% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u min. 20% pacjentów obejmowały: biegunkę, zmęczenie, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Ograniczenia

Ograniczenia danych klinicznych wynikają głównie z konstrukcji badań włączonych do analizy tj.: brak grupy kontrolnej (wszyscy pacjenci otrzymywali BEL w różnych schematach dawkowania) skutkujący brakiem możliwości bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa BEL z innymi terapiami; brak danych długoterminowych (max mediana follow-up ok. 32 mies.); niewielkiej liczby pacjentów włączonych do badań. Należy wskazać również na istotne ograniczenia metaanalizy Rathje 2025 wynikające głównie z retrospektywnego projektu większości uwzględnionych w niej badań, ich heterogeniczności m.in. w zakresie definicji punktów końcowych oraz charakterystyki populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z danymi uwzględnionymi w zleceniu MZ, cena produktu leczniczego Rezurock (belumosudil), tabletki 200 mg wynosi 95 464,73 PLN za 30 tabletek (1 opakowanie, dane aktualne na maj 2025 r.). Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi wraz ze zleceniem produkt leczniczy Rezurock był sprowadzony w ramach importu docelowego w 2024 r. dla 3 pacjentów (łącznie 15 opakowań na kwotę refundacji ok. 1,43 mln PLN). Przy założeniu, że liczba sprowadzanych opakowań pozostanie bez zmian całkowity koszt w kolejnym roku refundacji oszacowano na ok. 1,58 mln PLN, co stanowi ok. 10% wzrost kosztów w porównaniu z 2024 r. Należy jednocześnie podkreślić, że istnieje wysoka niepewność w zakresie liczebności populacji w kolejnych latach refundacji, rzeczywistego czasu leczenia pacjentów (mediana czasu leczenia BEL z badania: ok. 10 mies.) przekładającego się na rzeczywiste zużycie leku, jak również wpływu refundacji ECP od stycznia 2026 r. na liczbę wniosków o import docelowy leku Rezurock.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W ramach pierwotnej oceny belumosudilu w 2022 r. przedstawiono 10 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej – większość z nich nie obejmowała informacji nt. stosowania belumosudilu w cGVHD i wskazywała na brak standardowej terapii w II linii, natomiast w III linii jako terapie wymieniono MMF, metotreksat oraz pulsy kortykosteroidów. Jedynie NCCN 2021 oraz LLS 2022 wymieniały belumosudil jako opcję leczenia cGVHD wraz z m. in. ruksolitynibem, ibrutynibem, ECP i MMF.

W związku z ponowną oceną zidentyfikowano 3 nowe dokumenty wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia cGVHD – EBMT 2024 (aktualizacja wytycznych z 2020 r.), ERS/EBMT 2024 i NCCN 2025. We wszystkich dokumentach wskazano spójnie terapię steroidami jako leczenie I linii. Po niepowodzeniu terapii i choroby odpornej na steroidy jako opcję o najwyższej kategorii zaleceń wymieniono ruksolitynib, a w ramach opcji o niższej kategorii zaleceń wskazano BEL i ECP (EBMT 2024, ERS/EBMT 2024, NCCN 2025), jak również m.in. ibrutynib, rytuksymab, MMF (EBMT 2024, NCCN 2025) oraz takrolimus (EBMT 2024).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1836.2025.2.KSz), w sprawie w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 177/2025 z dnia 8 grudnia 2025 roku.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 177/2025.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację (import docelowy): Rezurock (belumosudil) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (przewlekła GVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego, nr: DCh.4211.2.2025 (Aneks do opracowania: WS.4211.1.2022), data ukończenia: 4 grudnia 2025.