



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację (import docelowy)

DCh.4211.2.2025

Aneks do opracowania: WS.4211.1.2022

Data ukończenia: 4 grudnia 2025

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r.

o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.)

²⁾podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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.).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
cGVHD	przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Chronic Graft-versus-Host Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>);
CS	kortykosteroidy (ang. <i>corticosteroids</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECP	fotofereza pozaustrojowa (ang. <i>extracorporeal photopheresis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FFS	przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. <i>failure-free survival</i>)
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host-Disease</i>)
HCT	przeszczepienia krwiotwórczych komórek (ang. <i>hematopoietic cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	β 2-mimetyki wziewne długo działające (ang. <i>long-acting β-agonist</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodnie z intencją leczenia (ang. <i>modified intention to treat</i>)
MMF	mykofenolan mofetylu (ang. <i>mycophenolas mofetil</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIH	National Institutes of Health
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trials</i>);
SR-cGVHD	przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi oporna na terapię steroidową (ang. <i>steroid-refractory chronic graft-versus-host disease</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTNT	czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Wytyczne kliniczne	6
3. Alternatywne technologie medyczne	10
4. Wskazanie dowodów naukowych	11
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	11
4.2. Opis badań włączonych do analizy	11
4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	14
4.5. Podsumowanie	14
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	16
6. Kluczowe informacje	17
7. Źródła	20
8. Załączniki	21
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	21

1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr WS.4211.1.2022 wraz z Aneksem. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2022³ z dnia 18 lipca 2022 (nr w BIP 52/2022) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 70/2022⁴ (nr w BIP 52/2022) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej 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.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Produkt leczniczy Rezurock nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W dniu 16.10.2025 pismem znak: EMA/335553/2025 EMA odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Rezurock uznając, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Rezurock nie przewyższają ryzyka. Podmiot Sanofi Winthrop Industrie wniósł odwołanie⁵, obecnie trwa ponowna ocena ze strony EMA.

³https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/052/SRP/U_28_189_18072022_s_67_Rezurock_belumosudil_import_zacz_REOPTR.pdf

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/052/REK/RP%2070%202022%20Rezurock.pdf

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-rezurock-belumosudil_en.pdf
(data dostępu: 04.12.2025 r.)

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 30 października przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2022 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych po dacie odcięcia tj. 11 listopada 2022 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (<https://pto.med.pl>),
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<http://www.pthit.pl>)
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>),
- ogólnoeuropejskie:
 - European Hematology Association (<https://ehaweb.org>),
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org>),
 - European Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.ebmt.org>),
- inne:
 - British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (<http://bsbmtct.org>),
 - British Blood Transfusion Society (<https://www.bbts.org.uk>),
 - American Society for Transplantation and Cellular Therapy/ American Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.astct.org>),
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org>),
 - Leukemia & Lymphoma Society (<https://www.lls.org>),
 - Center for International Blood and Marrow Transplant Research (<https://cibmtr.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: graft-versus-host disease, GVHD, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi wraz ze słowami guidelines, recommendations, consensus, wytyczne, rekomendacje, konsensus.

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi opublikowane po dacie odcięcia tj. 11.07.2022 r.: EBMT 2024 (aktualizacja wytycznych z 2020 r.), ERS/EBMT 2024 i NCCN 2025. We wszystkich dokumentach w pierwszej linii leczenia stosuje się terapię steroidami, natomiast w przypadku niepowodzenia terapii i choroby odpornej na steroidy (SR-cGVHD) we wszystkich dokumentach wymienia się ruksolitynib, belumosudil oraz ECP.

W przypadku wytycznych ETBM 2024 ruksolitynib uzyskał najwyższą siłę zaleceń, następnie ibrutynib, a najniższą belumosudil. Belumosudil jest wymieniany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z oporną na terapię steroidową cGVHD wraz z m. in. ibrutynibem, inhibitorami kalcyneuryny, fotoforezą pozaustrojową (ECP), rytuksymabem i mykofenolanem mofetylu.

Publikacja ERS/EBMT 2024 skupia się na leczeniu płucnej postaci cGVHD, gdzie wszystkie wymieniane terapie uzyskały zalecenia warunkowe przy niskiej albo bardzo niskiej pewności dowodów m. in.: ruksolitynib, imatynib, belumosudil, ECP i flutykazon+azytromycyna+montelukast. W dokumencie wskazuje się, iż leki te są stosowane w skojarzeniu ze standardową terapią immunosupresyjną.

Autorzy wytycznych NCCN 2025 najwyższą kategorię zaleceń nadali ruksolitynibowi, natomiast w innych zalecanych schematach z niższą siłą zaleceń znalazły się: ibrutynib, belumosudil oraz axatilimab-csfr. Jako terapie alternatywne wskazano m. in.: kortykosteroidy wziewne, metotreksat, mykofenolan mofetylu (MMF), rytuksymab i ECP.

W poprzednim raporcie przedstawiono 10 dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia GVHD. Większość przedstawionych dokumentów nie zawierała informacji nt. stosowania belumosudilu w cGVHD i wskazywała na brak standardowej terapii w II linii, natomiast w III linii jako terapie wymieniono mykofenolan mofetylu, 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EBMT 2024 aktualizacja wytycznych z 2020 r. (Europejskie) <i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zgłosiła konflikt interesów <i>Finansowanie:</i> José Carreras Leukämie-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Forschungsgemeinschaft i Stiftung Charité Berlin Institute of Health	Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD) Dokument stanowi aktualizację wytycznych z 2020 r., w związku z czym przedstawiono jedynie nowe zalecenia dotyczące leczenia przewlekłej GVHD (ang. <i>chronic GVHD</i>, cGVHD). <u>U dorosłych pacjentów z oporną na terapię steroidową cGVHD (ang. <i>steroid-refractory chronic graft-versus-host disease</i>, SR-cGVHD) zaleca się:</u> • ruksolitynib (klasyfikacja NCCN 1); • belumosudil – potencjalna opcja terapeutyczna (klasyfikacja NCCN 2C); - o pacjenci z ryzykiem cytopenii lub infekcji mogą szczególnie skorzystać z terapii; • ibrutynib – potencjalna opcja terapeutyczna (klasyfikacja NCCN 2B). Nie istnieją obecnie dowody mogące wskazać belumosudil jako preferowaną opcję leczenia po niepowodzeniu ruksolitynibu. <u>Jako terapie po niepowodzeniu II linii leczenia zaleca się:</u> • belumosudil; • ibrutynib; • inhibitory kalcyneuryny; • fotoferezę pozaustrojową (ang. <i>extracorporeal photopheresis</i>, ECP); • mykofenolan mofetylu; • inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny [ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>]); • rytuksymab; • pentostatyny; • inhibitory proteasomu; • inhibitory kinazy tyrozynowej. <i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> 2A – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości (np. mniejsze badania randomizowane) o 100% poziomie zgodności; 2B – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości o poziomie zgodności 80%-100% po drugiej turze komentarzy; 2C – rekomendacja nie w pełni wspierana przez dowody naukowe.
ERS/EBMT 2024 (Europejskie) <i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zgłosiła konflikt interesów <i>Finansowanie:</i> European Respiratory Society	Wytyczne dotyczą leczenia płucnej cGVHD u dorosłych pacjentów <u>U dorosłych pacjentów z płucną cGVHD zaleca się:</u> • kortykosteroidy wziewne+ β 2-mimetyki wziewne długo działające (ang. <i>long-acting β-agonist</i>, LABA) (zalecenie warunkowe, niska pewność dowodów); - o wybór kortykosteroidów wziewnych powinien być dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta; • flutykazon+azytromycyna+montelukast (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • imatynib w skojarzeniu ze standardową terapią immunosupresyjną lub samą standardową terapią immunosupresyjną (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); - o imatynib może być opcją u pacjentów z objawami zespołu suchego oka oraz u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z uwagi na potencjalny wpływ na chorobę podstawową oraz mniej korzystną opcją u pacjentów z mialgią, objawami żołądkowo-jelitowymi i anoreksją związanymi z przewlekłą GVHD • ruksolitynib w skojarzeniu ze standardową terapią immunosupresyjną (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); - o wykazano skuteczność u pacjentów z GVHD pozapłucną; - o należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z historią nawracających infekcji i cytopenii; • belumosudil w skojarzeniu ze standardową terapią immunosupresyjną (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); • ECP w skojarzeniu ze standardową terapią immunosupresyjną (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów); U dorosłych pacjentów z cGVHD płucną nie zaleca się stosowania ibrutynibu wraz ze standardową terapią immunosupresyjną (zalecenie warunkowe, bardzo niska pewność dowodów). W przypadku niektórych dorosłych pacjentów z końcowym stadiem płucnej cGVHD zaleca się przeszczepienie płuca jako opcję terapeutyczną ratującą życie. <i>Siła zaleceń:</i> zalecane – większość pacjentów powinna stosować się do zalecenia;

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>warunkowe – należy zwrócić uwagę, że różne opcje mogą być odpowiednie dla różnych pacjentów. Należy poświęcić czas, aby wspólnie podjąć decyzję, dzięki której zapewni się świadomy wybór odzwierciedlający indywidualne wartości i preferencje pacjenta.</i> <i>Jakość dowodów oceniana według metodologii GRADE.</i>
NCCN 2025 (USA) <i>Konflikt interesów:</i> Nie wskazano <i>Finansowanie:</i> Nie wskazano	Wytyczne dotyczą diagnostyki oraz postępowania w przypadku przeszczepienia krwiotwórczych komórek (ang. <i>hematopoietic cell transplantation, HCT</i>) Leczenie cGVHD <u>I linia leczenia</u> • uczestnictwo w badaniach klinicznych • kontynuacja lub ponowne rozpoczęcie pierwotnej terapii z lekiem immunosupresyjnym • kortykosteroidy systemowe ◦ 0,5-1 mg/kg/dzień metyloprednizolonu (lub odpowiadającej dawki prednizonu) • sirolimus+prednizon ± miejscowe steroidy w razie potrzeby • steroidy wziewne+azytromycyna+montelukast w przypadku płucnej postaci GVHD <u>Choroba oporna na steroidy – SR-cGVHD</u> Pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych lub stosować leki systemowe przy równoczesnym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów. • zalecane przez FDA; ◦ ruksolitynib (kat. 1); ▪ zalecany przez FDA u pacjentów ≥12 lat po niepowodzeniu 1 lub 2 linii terapii systemowej; • inne zalecane przez FDA; ◦ ibrutynib; ▪ u pacjentów ≥1 roku po niepowodzeniu 1 lub 2 linii leczenia systemowego; ▪ należy stosować ostrożnie u pacjentów z arytmia i zwiększonym ryzykiem krwawień; ◦ belumosudil; ▪ u pacjentów ≥12 lat po niepowodzeniu 2 lub więcej linii terapii systemowej; ◦ axatilimab-csfr; ▪ u pacjentów ważących ≥40 kg po niepowodzeniu 2 lub więcej linii terapii systemowej; • substancje alternatywne; ◦ abatacept; ◦ alemtuzumab; ◦ kortykosteroidy wziewne (np. takrolimus, cyklosporyna); ◦ etanercept; ◦ ECP; ▪ możliwe jest zastosowanie psoralenu lub promieniowania UVA w przypadku niedostępności ECP; ◦ hydroksychlorochina; ◦ imatynib; ◦ interleukina-2; ◦ metotreksat w niskich dawkach; ◦ inhibitory ssaczego celu rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin kinase, mTOR</i>) (np. sirolimus); ◦ mykofenolan mofetylu; ◦ pentostatyna; ◦ rytuksymab. Nie istnieją dowody pozwalające wskazać wyższość jednej terapii nad drugą w przypadku SR-cGVHD. <u>Kategorie dowodów i konsensusu</u> <i>Kategoria 1 – zalecenie na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 badanie randomizowane fazy 3 lub wysokiej jakości, rzetelnie przeprowadzone metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa (≥85% zgadza się z rekomendacją).</i> <i>Kategoria 2A – zalecenie na podstawie dowodów o niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa (≥85% zgadza się z rekomendacją).</i> <i>Kategoria 2B – zalecenie na podstawie dowodów o niższej jakości, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa (≥50%, ale <85% zgadza się z rekomendacją).</i> <i>Kategoria 3 – zalecenie na podstawie dowolnego poziomu dowodów, istnieją spore różnice wśród ekspertów NCCN co do zdania czy dana interwencja jest właściwa.</i> <i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<u>Kategorie preferencji</u> <i>Preferowana interwencja – interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach, przystępności ceny.</i> <i>Inna zalecana interwencja – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej utrwalonych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</i>

Skróty: cGVHD – przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. chronic graft-versus-host disease); ECP – fotoferezę pozaustrojową (ang. extracorporeal photopheresis); HCT – przeszczepienia krwiotwórczych komórek (ang. hematopoietic cell transplantation); LABA – β 2-mimetyki wziewne długo działające (ang. long-acting β -agonist); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin); SR-cGVHD – przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi oporna na terapię steroidową (ang. steroid-refractory chronic graft-versus-host disease).

3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z przekazanymi przez MZ informacjami w ramach importu docelowego nie ma sprowadzanych innych leków we wnioskowanym wskazaniu.

Od 2023 r. dostępny jest program lekowy B.149 Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0). W ramach programu refundowany jest ruksolitynib we wskazaniu ciężka lub umiarkowana postać cGHVD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, jednakże w wytycznych klinicznych pozycjonowany jest jako leczenie z wyboru w porównaniu do belumosudilu, który stanowi jedynie opcję terapeutyczną (o niższej kategorii zaleceń) i nie stanowi on komparatora w ramach importu docelowego.

W poprzednim opracowaniu z 2022 r. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej wskazał, iż technologiami alternatywnymi dla belumosudilu po II linii leczenia będą steroidy, takrolimus (inhibitor kalcyneuryny), mykofenolan mofetylu oraz fotofereza pozaustrojowa. Odpowiedzi te są częściowo zbieżne z obecnie odnalezionymi wytycznymi: zależnie od dokumentu belumosudil może być stosowany w tym samym miejscu schematu co mykofenolan mofetylu, takrolimus i ECP (EBMT 2024 i ERS/EBMT 2024) lub jest w stosunku do nich preferowany (NCCN 2025). ECP nie jest obecnie refundowana, jednak zostanie włączona do wykazu świadczeń gwarantowanych od 1 stycznia 2026 r⁶. Biorąc pod uwagę, iż większość pacjentów uczestniczących w badaniach dla belumosudilu stosowała równocześnie steroidy⁷, a terapia pozwalała w większości przypadków jedynie zmniejszyć dawkę steroidów należy uznać mykofenolan mofetylu, takrolimus, a od stycznia 2026 r. również ECP za terapie alternatywne.

⁶ [Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego](#)

⁷ W badaniu rejestracyjnym Cutler 2021 znajduje się informacja, że blisko 100% pacjentów stosowało kortykosteroidy na początku badania.

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2022 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających belumosudil 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 ogólnoustrojowego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 07.07.2022, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu WS.4211.1.2022.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dorośli i dzieci ≥ 12 r. ż. z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD) po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia ogólnoustrojowego.

Interwencja: belumosudil w postaci tabletek 200 mg.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania belumosudilu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Do przeglądu nie włączano publikacji uwzględniających badania wyłącznie na populacji pochodzenia azjatyckiego.

Selekcję badań wykonano niezależnie przez dwóch analityków. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności odnośnie kwalifikacji, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 8.1 do niniejszego opracowania.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeszukania zidentyfikowano następujące dowody, spełniające kryteria włączenia:

- **Rathje 2025** – przegląd systematyczny z metaanalizą 16 badań (retrospektywne i prospektywne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania belumosudilu), obejmujący 651 dorosłych pacjentów z cGVHD.
- **Lee 2025** – analiza łączona wyników pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych KD025-208, KD025-213 (ROCKstar) oraz badania fazy przedłużonej KD025-217, długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania belumosudilu w grupie 208 pacjentów podzielonych na 3 kohorty leczenia: dawką 200 mg 1x dziennie, 200 mg 2x dziennie oraz 400 mg x1 dziennie.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Punkty końcowe
Rathje 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Przegląd systematyczny literatury i metaanaliza mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa belumosudilu u pacjentów z cGVHD. Włączono 16 badań: 4 badania prospektywne; 12 badań retrospektywnych: 7 jednośrodkowych; 5 wielośrodkowych. Populacja: pacjenci z cGVHD leczeni belumosudilem (N=651). Liczba wcześniejszych linii leczenia: od 2 do 5. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych ruksolitynibem wynosił od 0% do 97% i zależał od włączonego badania. Interwencja: belumosudil w dawkach 200 mg 1 x dziennie; 200 mg 2 x dziennie, pacjenci przyjmowali również inhibitory pompy protonowej (IPP); 400 mg 1 x dziennie.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - ogólny odsetek odpowiedzi (ORR - ang. <i>overall response rate</i>); - odsetek odpowiedzi na leczenie w specyficznym organie. Pozostałe punkty końcowe (wybrane): - przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS - ang. <i>failure-free survival</i>); - częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs - ang. <i>adverse events</i>); - przeżycie całkowite (OS - ang. <i>overall survival</i>); - czas do uzyskania odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>). Definicje punktów końcowych, zgodne z badaniami włączonymi do metaanalizy oraz z kryteriami określonymi przez National Institute of Health (NIH) (Lee 2015).
Lee 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Kad-mon LCC spółka zależna od Sanofi. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów	Kryteria włączenia: pacjenci z cGVHD stosujący belumosudil, włączeni do badań KD025-208 i KD025-213. Populacja: pacjenci w wieku ≥ 12 lat po niepowodzeniu ≥ 2 wcześniejszych linii terapii systemowej. Podział na 3 kohorty ze względu na przyjmowane dawki leku (N=208). Kryteria wyłączenia: tożsame z kryteriami z badań KD025-208 i KD025-213. Okres obserwacji: mediana 31,4 miesiąca. W subpopulacjach: 29,6 miesiąca - 200 mg 1x dziennie; 32,7 miesiąca - 200 mg 2x dziennie; 38,3 miesiąca - 400 mg 1x dziennie. Interwencja: belumosudil w dawkach 200 mg 1 x dziennie (N=95); 200 mg 2 x dziennie (N=92); 400 mg 1 x dziennie (N=21).	Pierwszorzędowy: - całkowita odpowiedź na leczenie (ORR); - ORR specyficznych organów na leczenie. Pozostałe (wybrane): - czas trwania odpowiedzi (DOR); - przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS); - czas do następnego leczenia (TTNT); - zmiana dawek CS; częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

cGVHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Chronic Graft-versus-Host Disease*)

CS – kortykosteroidy (ang. *corticosteroids*).

DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*) zdefiniowano jako czas od najlepszej odpowiedzi do progresji cGVHD lub rozpoczęcia nowej linii leczenia.

FFS – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. *failure-free survival*) definiuje się jako odstęp czasu między rozpoczęciem leczenia belumosudilem a wystąpieniem dodania nowej terapii cGVHD, nawrotu lub śmiertelności bez nawrotu.

ORR – całkowity odsetek odpowiedzi pacjentów (ang. *overall response rate*) u których uzyskano PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*) lub CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*) w dowolnym momencie przed nową linią leczenia.

OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*) to czas od rozpoczęcia leczenia belumosudilem do zgonu z dowolnej przyczyny.

TTNT – czas od pierwszego do następnego systemowego leczenia (ang. *time to next treatment*),

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Rathje 2025

Autorzy metaanalizy opisali łączne wyniki z włączonych badań w zakresie skuteczności belumosudilu w leczeniu cGVHD. W publikacji przedstawiono wyniki łącznie oraz w podziale na typ badania (jednośrodkowe, wielośrodkowe, retrospektywne vs. prospektywne).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) na leczenie belumosudilem wyniósł 60% (95% CI: 53; 67; $p=0,002$, $I^2=62\%$). Analiza subpopulacji pacjentów wykazała różnice w wyniku ORR w zależności od typu badania i wynosiła:

- 73% (95% CI: 66; 79; $I^2=19\%$) dla badań prospektywnych;
- 56% (95% CI: 45; 66; $I^2=52\%$) dla retrospektywnych jednoośrodkowych;
- 54% (95% CI: 46; 61; $I^2=3\%$) dla retrospektywnych wieloośrodkowych.

Uzyskane wyniki pomiędzy ww. typami badań były istotne statystycznie ($p<0,001$).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie był istotnie różny pomiędzy włączonymi badaniami ($p<0,001$). Wynikało to ze sposobu zaprojektowania badań, przy czym w badaniach prospektywnych uzyskano krótszy czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Łączny czas do wystąpienia odpowiedzi dla wszystkich włączonych badań wynosił 8,94 tygodnia (95% CI: 5,75; 13,88).

Częściowa odpowiedź (ang. *partial response rate*, PR) była oceniona na podstawie 14 badań, $N=588$. Otrzymano odpowiedź na poziomie 54% (95% CI: 46; 61), przy heterogeniczności ($I^2=68\%$). Brak podanej istotności statystycznej dla PR. Podobnie jak przy ORR, wyższe wyniki uzyskano z badań prospektywnych.

Całkowitą odpowiedź (ang. *complete response*, CR) na leczenie oceniono na podstawie 13 badań, $N=571$, wyniosła ona 7% (95% CI: 4; 10; $I^2=21,1\%$). Wynik CR ze wszystkich badań był nieistotny statystycznie ($p=0,23$).

OS na poziomie 87% (95% CI: 84; 90; $I^2=0\%$) wyznaczono na podstawie okresu obserwacji 6-29 miesięcy w 15 badaniach ($N=551$). Wynik OS ze wszystkich badań był nieistotny statystycznie ($p=0,641$).

Całkowity wskaźnik przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (ang. *failure-free survival*, FFS) (7 badań, $N=376$ pacjentów) wyniósł 57% (95% CI: 46; 67; $I^2=73\%$). Brak informacji o istotności statystycznej.

Przeanalizowane wyniki zajęcia narządu i uzyskanego w nich ORR ($p<0,0001$) sugerują organo-zależną skuteczność belumosudilu. Najwyższy wynik ORR uzyskano w dolnym odcinku przewodu pokarmowego 52% (95% CI: 40; 65; $I^2=9,2\%$; $p=0,357$) i stawach/powięziach 52% (95% CI: 37; 66; $I^2=66\%$; $p<0,001$). W górnym odcinku przewodu pokarmowego ORR wyniósł 50% (95% CI: 35; 65; $I^2=0\%$; $p=0,708$). Niższe odpowiedzi, zaobserwowano w: ustach, wątrobie, skórze i oczach (ORR 30-50%). ORR dla płuc był na poziomie 25% (95% CI: 19; 35; $I^2=0\%$; $p=0,673$).

Przeprowadzono analizę metaregresji celem oceny potencjalnych czynników zakłócających wynik ORR. Analizy identyfikowały wcześniejszą ekspozycję na ruksolitynib jako czynnik mogący mieć wpływ na późniejsze leczenie belumosudilem ($p=0,0033$). Jednak równoczesne stosowanie ruksolitynibu i belumosudilu nie miało wpływu na uzyskany ORR (brak IS).

W metaanalizie przy ocenie bezpieczeństwa terapii skupiono się na badaniach prospektywnych. Zdarzenia niepożądane (AEs) związane z terapią wystąpiły u 38-67% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane (stopnia ≥ 3) u 29-61%. Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86-99% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u min. 20% pacjentów obejmowały: biegunkę, zmęczenie, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Lee 2025

W publikacji autorzy nie przedstawili analizy statystycznej. ORR w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku (ang. *modified intent-to-treat population*, mITT) wyniósł 72% ogółem, odpowiednio: 73%, 74% i 57% w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg 1x dziennie, 200 mg 2x dziennie i 400 mg 1x dziennie.

Na podstawie analizy post-hoc w podgrupie pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali ruksolitynib ORR wyniósł 67% (95%CI: 47%; 83%).

W populacji mITT zaobserwowano wskaźniki ORR specyficzne dla poszczególnych narządów: w dolnym odcinku przewodu pokarmowego (72%), w stawach/powięziach (66%), w górnym odcinku przewodu pokarmowego (61%), jamie ustnej (56%), przełyku (55%), oczach (43%), skórze (34%), wątrobie (29%) i płucach (30%). Odsetki te były wyższe niż w metaanalizie Rathje 2025.

Mediana DOR dla populacji pacjentów odpowiadających na leczenie wyniosła łącznie 62,3 tygodnia (zakres od 36,1 do 82,6 tygodnia), odpowiednio:

- 69,9 (zakres od 28,0 do 168,1) - 200 mg 1x dziennie;
- 65,6 (zakres od 35,0 do 95,4) - 200 mg 2x dziennie;
- 17,3 (od 4,1 do 50,0) - 400 mg 1x dziennie.

Mediana FFS (w miesiącach) w populacji mITT wyniosła:

- 15,2 (zakres od 10,2 do 24,2) - 200 mg 1x dziennie;
- 15,9 (zakres od 11,0 do 27,3) - 200 mg 2x dziennie;
- 9,7 (zakres od 2,6 do 16,1) - 400 mg 1x dziennie.

Całkowity wskaźnik FFS po 1- i 2- roku wynosił odpowiednio 56% (95% CI: 49%; 63%) i 40% (95% CI: 33%; 47%).

Wyniki dla TTNT wynosiły odpowiednio 45% (95%CI: 37%; 52%) po 30 miesiącach oraz 43% (95%CI: 35%; 50%) po 36 miesiącach. Mediana TTNT wynosiła 22,1 miesiąca (15,2-40,3 miesiąca), po której 47% pacjentów otrzymywało nową systemową terapię.

68% pacjentów zredukowało średnio dawki CS o 46%, w stosunku do wartości wyjściowej. Ponadto, 25% pacjentów przerwało terapię CS.

Spośród 185 pacjentów, którzy przegrali leczenie:

- 55 (26%) przerwało je z powodu postępu cGVHD;
- 26 (13%) przerwało je z powodu decyzji lekarza;
- 23 (11%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych;
- 12 (6%) przerwało je z powodu postępu nowotworu złośliwego.

Łącznie 13 pacjentów (6,3%) z cGVHD zmarło w ciągu 28 dni od zakończenia leczenia belumosudilem. Dodatkowe 34 zgony wystąpiły >28 dni po zaprzestaniu stosowania belumosudilu. W momencie odcięcia danych 23 (11%) z 208 pacjentów nadal otrzymywało leczenie belumosudilem.

4.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z opublikowaną na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) informacją z dnia 21 października 2025 r. podmiot odpowiedzialny odwołał się od odmownej opinii EMA w zakresie rejestracji produktu Rezurock na terenie państw UE.

W swojej ocenie EMA uwzględniła badanie KD025-213 (NCT03640481), które zostało przerwane. Spośród 156 pacjentów włączonych do stosowania belumosudilu w dawce 200 mg dziennie oraz w dawce 2x 200 mg dziennie, 28 pacjentów zmarło, natomiast w przypadku 75 badanie zostało zakończone decyzją sponsora (likwidacja ośrodka badawczego w przypadku 4 pacjentów oraz zakończenie badania w przypadku 71).

Mając na uwadze pilną potrzebę dostępu do nowego leczenia EMA rozważała możliwość wydania warunkowego dopuszczenia do obrotu, jednak podmiot odpowiedzialny nie przewiduje dostarczenia dalszych wyników dotyczących skuteczności przed 2030 r. Tym samym w dniu 16.10.2025 pismem znak: EMA/335553/2025 EMA odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Rezurock uznając, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Rezurock nie przewyższają ryzyka.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione w pierwotnym materiale analitycznym AOTMiT z 2022 roku dla Rezurock, między innymi uwzględniono informacje zawarte w ulotce z FDA.

4.5. Podsumowanie

Wyniki przedstawione w poprzednim opracowaniu opierały się o dwa badania kliniczne rejestracyjne (publikacje Jagasia 2021 oraz Cutler 2021) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo belumosudilu w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Oba ww. badania wskazują na ORR rzędu ok. 75% w grupie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 2 linie uprzedniego leczenia. Odsetek pacjentów, którzy byli wolni od niepowodzenia leczenia w 12 mies. wynosił 47- 56%. W badaniu Cutler 2021 wskaźnik 2-letniego przeżycia pacjentów wynosił 89%. AEs w stopniu 3- 5 występowały u 55% pacjentów.

Do niniejszego opracowania włączono wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą oraz analizę zbiorczą badań RCT opublikowane po dacie odcięcia tj. 07.07.2022. W przeglądach uwzględniono badania jednoramienne i nie przedstawiono wyników analizy statystycznej do każdego z ocenianych punktów końcowych. Obserwowane wyniki są częściowo zbieżne, jednak występowały też różnice pomiędzy wybranymi miarami.

Uzyskane wyniki w metaanalizie Rathje 2025 wskazują na wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w badaniach prospektywnych. ORR wynosił 60% i był niższy niż przedstawiono to w poprzednim opracowaniu. Zaobserwowano organo-zależną skuteczność belumosudilu, z uzyskaną (%) największą odpowiedzią na leczenie w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, wynik nieistotny statystycznie. FFS wyniósł 57% i nie została podana informacja nt. istotności statystycznej. OS na podstawie okresu obserwacji 6-29 miesięcy był na poziomie 87%, przy czym uzyskany wynik nie osiągnął istotności statystycznej. Zdarzenia niepożądane związane z terapią wystąpiły u 38-67% pacjentów. AEs stopnia ≥ 3 występowały u 29-61% pacjentów.

Autorzy wskazują, iż belumosudil wydaje się być skuteczną opcją leczenia u pacjentów po kilku liniach leczenia, jednak ze względu na niski CR wydaje się najskuteczniejszy w celu kontroli choroby i prowadzi do częściowej poprawy, aniżeli całkowitego wyleczenia. Obserwowane niskie wartości ORR dla płucnej postaci cGVHD mogą być związane z nieodwracalnym zwłóknieniem płuc. Stosowanie belumosudilu w skojarzeniu z ruksolitynibem miało miejsce najczęściej w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Autorzy sugerują, iż belumosudil może być skuteczną opcją na wcześniejszych liniach leczenia, niezależnie od nasilenia choroby.

Ograniczenia wskazane przez autorów metaanalizy:

- heterogeniczność obserwowana w zakresie ORR, PR i FFS sugeruje zmienność w populacjach pacjentów, warunkach leczenia i ocenach wyników w uwzględnionych badaniach;
- definicje punktów końcowych nie zawsze były jasno określone w poszczególnych badaniach, co mogło prowadzić do potencjalnej heterogeniczności i wpływu na porównywalność wyników;
- retrospektywny charakter większości badań ograniczający możliwość wyciągnięcia ostatecznych wniosków przyczynowo-skutkowych;
- brak danych dotyczących poszczególnych pacjentów ogranicza analizy podgrup;
- analiza metaregresji wskazała na wcześniejszą ekspozycję na ruksolitynib jako istotny czynnik wpływający na ORR, natomiast inne czynniki zakłócające, takie jak terapie towarzyszące i nasilenie choroby na początku badania, pozostają niedostatecznie zbadane.

Wyniki w analizie zbiorczej Lee 2025 wskazują na ten sam kierunek co wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych, nie przedstawiono jednak interpretacji statystycznej. ORR w mITT populacji wyniósł 72%. W przypadku ORR organo-zależnego największy odsetek odpowiedzi uzyskano w dolnym przewodzie pokarmowym (72%). FFS wyniósł 56% po 1 roku terapii i 40% po drugim roku terapii. Włączenie belumosudilu wiązało się z rezygnacją ze stosowania CS u ok. 25% pacjentów, natomiast ok. 68% obniżyło dawkę CS. Z 208 pacjentów włączonych do badania, 47 zmarło po zaprzestaniu stosowania belumosudilu (w tym 13 pacjentów w czasie < 28 dni).

Ograniczeniem publikacji Lee 2025 jest jego konstrukcja tj. wszystkie grupy pacjentów otrzymywały belumosudil w różnych schematach dawkowania (brak grupy kontrolnej). Uniemożliwia to porównanie skuteczności i bezpieczeństwa belumosudilu z innymi terapiami stosowanymi w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Należy też nadmienić, iż na dzień dostępu metaanaliza Rathje 2025 nie stanowiła ostatecznej wersji dokumentu. Wybrane dane w opublikowanym dokumencie oraz na stronie czasopisma różniły się.

Ograniczenia wskazane przez autorów badania:

- wszyscy pacjenci otrzymywali belumosudil bez porównania z placebo lub innymi terapiami;
- dawki 200 mg x2 i 400 x1 dziennie nie są dawkami zatwierdzonymi przez FDA, stosowanymi w praktyce klinicznej (chyba że pacjent przyjmuje również inhibitory pompy protonowej);
- nie oceniano optymalnego czasu trwania terapii, ponieważ belumosudil mógł być podawany do momentu wystąpienia progresji przewlekłej GVHD lub niedopuszczalnej toksyczności u pacjentów.

Wyniki analizy Lee 2025 są spójne w zakresie profilu bezpieczeństwa i skuteczności belumosudilu z wynikami badań opisanych we wcześniejszym opracowaniu. W dyskusji autorzy badania wskazują na długotrwałą i skuteczną odpowiedź przy dobrej tolerancji terapii⁸. W publikacji zwraca się uwagę na istotność zmniejszenia dawek CS.

⁸ Przypis analityka: mimo, iż część pacjentów mogła stosować terapię długoterminowo, to należy zauważyć, że niemalże 90% przerwało terapię (z różnych powodów).

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ produkt leczniczy Rezurock był sprowadzony w 2024 r. w ramach importu docelowego dla 3 pacjentów (łączna kwota refundacji wyniosła 1 431 970,95 zł). Obecnie koszt za opakowanie 200 mg, 30 tabletek wynosi 95 464,73 zł (dane z maja 2025.). Obecnie w ramach importu docelowego w 2024 r. nie sprowadzano innych leków we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Koszt opakowania Rezurock 200 mg, 30 tabletek

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN] *	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Rezurock	30 tabl.	95 464,73	103 101,91	105 191,40	ryczałt	3,2	105 188,20
Źródło		Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek +8%VAT)	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową (pismo znak PLD.45340.1836.2025.2.KSz z dnia 10 września 2025 r.)

W celu oszacowania kosztów sprowadzania leku Rezurock w imporcie docelowym w kolejnym roku refundacji, przyjęto cenę wskazaną w zleceniu oraz założono, iż całkowita liczba sprowadzanych opakowań się nie zmieni.

Tabela 4. Oszacowanie kosztów Rezurock w kolejnym roku refundacji

Wskazanie	Oszacowanie kosztów na kolejny rok refundacji			
	Liczba opakowań zbiorczych na 1 pacjenta	Liczebność pacjentów	Całkowita liczba opakowań	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
przewlekła GVHD	5	3	15	1 577 822,95

Łączny koszt refundacji na kolejny rok wyniesie 1 577 822,95 zł na 3 pacjentów, co stanowi około 10% wzrost kosztów w porównaniu z 2024 r.

W ramach poprzedniego raportu z 2022 r. wpływ na budżet płatnika został oszacowany na 1 526 806 zł dla 2 pacjentów.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji w kolejnych latach refundacji oraz wpływu refundacji ECP od stycznia 2026 r. na liczbę wniosków o import docelowy leku Rezurock.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niepewność dotyczącą zapotrzebowania na 1 pacjenta, tj. przedstawiona wartość – 5 opakowań może nie odpowiadać zapotrzebowaniu wystarczającemu na zaopatrzenie 1 pacjenta na czas całej terapii. Należy mieć jednak na uwadze, iż ze względu na różny czas rozpoczynania leczenia przez pacjentów w danym roku kalendarzowym ww. ograniczenie nie wpływa na oszacowanie rocznego zapotrzebowania dla całej populacji.

6. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr WS.4211.1.2022 (nr w BIP 52/2022). Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2022 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji nr 70/2022 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej belumosudil (tabletki) we wskazaniu leczenia 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.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Produkt leczniczy Rezurock nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W dniu 16.10.2025 pismem znak: EMA/335553/2025 **EMA odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu** leku Rezurock uznając, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Rezurock nie przewyższają ryzyka. Podmiot Sanofi Winthrop Industrie wniósł odwołanie⁹.

W swojej ocenie EMA uwzględniła badanie KD025-213 (NCT03640481), które zostało przerwane. Spośród 156 pacjentów włączonych do stosowania belumosudilu w dawce 200 mg dziennie oraz w dawce 2x 200 mg dziennie, 28 pacjentów zmarło, natomiast w przypadku 75 badanie zostało zakończone decyzją sponsora (likwidacja ośrodka badawczego w przypadku 4 pacjentów oraz zakończenie badania w przypadku 71).

Mając na uwadze pilną potrzebę dostępu do nowego leczenia EMA rozważała możliwość wydania warunkowego dopuszczenia do obrotu, jednak podmiot odpowiedzialny nie przewiduje dostarczenia dalszych wyników dotyczących skuteczności przed 2030 r. Tym samym w dniu EMA odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Rezurock uznając, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Rezurock nie przewyższają ryzyka.

Wytyczne kliniczne

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych dotyczące postępowania w cGVHD: EBMT 2024 (aktualizacja wytycznych z 2020 r.), ERS/EBMT 2024 (dotyczące płucnej postaci cGVHD) i NCCN 2025. We wszystkich dokumentach jako opcje terapeutyczne w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami wymienia się ruksolitynib, belumosudil i fotoferezę pozaustrojową (ECP), przy czym ruksolitynib uzyskał najwyższą siłę zaleceń. Autorzy ETBM 2024 umieszczają belumosudil jako opcję leczenia wraz z m. in. ibrutynibem, inhibitorami kalcyneuryny, ECP, rytuksymabem i mykofenolanem mofetylu. W dokumencie NCCN 2025 w tym samym miejscu schematu znalazły się ibrutynib oraz axatilimab-csfr, natomiast jako terapie alternatywne wymieniono m. in. metotreksat, mykofenolan mofetylu, rytuksymab i ECP. W przypadku ERS/EBMT 2024 pozostałe możliwe terapie to imatynib i flutykazon+azytromycyna+montelukast.

Większość dokumentów wytycznych klinicznych przedstawionych w poprzednim raporcie nie zawierała informacji nt. stosowania belumosudilu w cGVHD i wskazywała na brak standardowej terapii w II linii, natomiast w III linii jako terapie wymieniono mykofenolan mofetylu, metotreksat oraz pulsy kortykosteroidów. Jedynie NCCN 2021 oraz LLS 2022 wymieniają belumosudil jako opcje leczenia cGVHD wraz z m. in. ruksolitynibem, ibrutynibem, ECP i MMF.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 2 publikacje: przegląd systematyczny z metaanalizą Rathje 2025 (pre-proof) oraz analizę zbiorczą Lee 2025. Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej są spójne z wynikami przedstawionymi w poprzednim raporcie.

⁹ [Rezurock \(belumosudil\)](#)

Analiza skuteczności

Rathje 2025

W publikacji uwzględniono 16 badań (4 prospektywne oraz 12 retrospektywnych), łącznie n=651 pacjentów z cGVHD leczonych belumosudilem (w dawkach 200 mg/1x dziennie, 200 mg/2x dziennie i 400 mg/1x dziennie). Autorzy przedstawili analizę statystyczną jedynie dla porównania pomiędzy poszczególnymi typami badań (np. prospektywne vs retrospektywne).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) na leczenie belumosudilem wyniósł 60% (95% CI: 53; 67; p=0,002, I²=62%), przy czym występowały IS różnice ze względu na typ badania.

Dla pozostałych punktów końcowych, uzyskano następujące wyniki dla łącznie analizowanych badań:

- czas do wystąpienia odpowiedzi wyniósł 8,94 tygodnia (95% CI: 5,75; 13,88);
- PR=54% (95% CI: 46; 61; I²=68%);
- CR=7% (95% CI: 4; 10; I²=21,1%);
- OS=87% (95% CI: 84; 90; I²=0%) dla okresu obserwacji 6-29 miesięcy;
- FFS=57% (95% CI: 0,46-0,67; I²=73%).

Obserwowano IS zależność pomiędzy ORR oraz postacią GVHD lub narządami dotkniętymi chorobą:

- dolny odcinek przewodu pokarmowego ORR=52% (95% CI: 40; 65; I²=9,2%);
- stawy/powięzi ORR=52% (95% CI: 37; 66; I²=66%);
- górny odcinek przewodu pokarmowego ORR=50% (95% CI: 35; 65, I²=nie podano);
- płuca ORR=25% (95% CI: 19; 35; I²=0%);

Dla pozostałych postaci GVHD wartości ORR mieściły się w zakresie 30-50%.

Badanie wskazuje, że jedynym czynnikiem zakłócającym IS wpływającym na wartość wyniku ORR związanym z poprzednim leczeniem jest stosowanie ruksolitynibu we wcześniejszych liniach. Taka terapia wiązała się z uzyskaniem IS niższych wartości ORR (p=0,0033) – autorzy sugerują, iż może to być związane z innym przebiegiem choroby w tej grupie leczonych lub zmniejszeniem zdolności do odpowiedzi przy zmianie terapii. Z drugiej strony stosowanie belumosudilu wraz z ruksolitynibem nie miało IS wpływu na ORR.

Lee 2025

Uwzględniona publikacja Lee 2025 opisywała wyniki badania przedłużonej fazy, do którego włączono pacjentów uprzednio stosujących belumosudil w ramach badań KD025-208 i KD025-213 (ROCKstar). Nie przeprowadzono analizy statystycznej otrzymanych wyników.

Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku (mITT), dla której uzyskano ORR:

- 72% – dla wszystkich pacjentów łącznie (w tym 3% pacjentów uzyskało odpowiedź całkowitą [CR] oraz 69% częściową odpowiedź na leczenie [PR]);
- 67% (95%CI: 47%; 83%) – dla pacjentów przyjmujących wcześniej ruksolitynib;
- 72% – dla populacji z GVHD w dolnym odcinku przewodu pokarmowego;
- 66% – w stawach/powięziach;
- 61% – w górnym odcinku przewodu pokarmowego.

Dla pozostałych narządów ORR mieścił się w zakresie 29-56%.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych:

- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie DOR=62,3 tygodnia (zakres 36,1-82,6 tygodnia) – dla wszystkich pacjentów łącznie oraz odpowiednio 69,9, (28,0-168,1) 65,6 (35,0-95,4) i 17,3 (4,1-50) tygodnia dla dawek 200 mg 1x dziennie, 200 mg 2x dziennie i 400 mg 1x dziennie;
- mediana FFS wyniosła odpowiednio 15,2 (10,2-24,2), 15,9 (11,0-27,3) i 9,7 (2,6-16,1) dla pacjentów w grupie 200 mg 1x dziennie, 200 mg 2x dziennie i 400 mg 1x dziennie;
- FFS po 1. roku wyniósł 56% (95% CI: 49%; 63%);
- FFS po 2. roku wyniósł 40% (95% CI: 33%; 47%);
- mediana czasu do następnego leczenia systemowego TTNT=22,1 miesiąca (15,2-40,3);
- wyniki dla TTNT wynosiły odpowiednio 45% (95%CI: 37%; 52%) po 30 miesiącach oraz 43% (95%CI: 35%; 50%) po 36 miesiącach;
- redukcja dawki CS wystąpiła u 46% pacjentów;
- przerwanie leczenia CS wystąpiło u 25% pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

Rathje 2025

W metaanalizie Rathje 2026 użyto jedynie wyniki z badań prospektywnych do oceny bezpieczeństwa terapii belumosudilem. Zdarzenia niepożądane związane z terapią wystąpiły u 38-67% pacjentów, natomiast poważne zdarzenia niepożądane (stopnia ≥ 3) u 29-61%. Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wystąpiło u 86-99% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u min. 20% pacjentów obejmowały: biegunkę, zmęczenie, nudności i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Lee 2025

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż 88,9% (185/208) pacjentów przerwało leczenie, z czego 26% z powodu postępu cGVHD oraz 11% z powodu działań niepożądanych, a 6% z powodu postępu nowotworu złośliwego.

W trakcie trwania badania łącznie 6,3% pacjentów zmarło do czasu 28 dni po zakończeniu leczenia oraz dodatkowe 16,3% w późniejszym okresie.

Autorzy włączonych publikacji wskazują na skuteczność stosowania belumosudilu i dobrą tolerancję przez długi okres stosowania. Zwracają również uwagę na pozytywny wpływ terapii na ograniczenie stosowania CS. W publikacji Rathje 2025 zauważono jednak, iż pacjenci uzyskali niski CR, co sugeruje, iż lek wydaje się najskuteczniejszy w celu kontroli choroby i częściowej poprawie, aniżeli całkowitemu wyleczeniu. Najniższy ORR obserwowano u pacjentów z płucną postacią cGVHD, zwracając uwagę, iż może to być związane z nieodwracalnym zwłóknieniem narządu.

Wyniki analizy Lee 2025 są spójne w zakresie profilu bezpieczeństwa i skuteczności belumosudilu z wynikami opisanymi we wcześniejszym opracowaniu.

Ograniczenia analiz

Jako główne ograniczenie analizy skuteczności i bezpieczeństwa należy wymienić brak komparatorów w badaniach. Dodatkowo, publikacja Rathje 2025 była dostępna jedynie w formie „pre-proof”, a zatem wyniki i wnioski w niej przedstawione mogą z czasem ulec zmianie. Zwrócono uwagę na wysoką heterogeniczność w grupie pacjentów, szczególnie pod względem stosowanego wcześniej leczenia.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu MZ produkt leczniczy Rezurock był sprowadzony w ramach importu docelowego w 2024 r. dla 3 pacjentów (łącznie 15 opakowań na kwotę refundacji 1 431 970,95 zł). Obecnie koszt za opakowanie 200 mg, 30 tabletek wynosi 95 464,73 zł (dane z maja 2025 r.).

Przyjęto, iż liczba sprowadzanych opakowań pozostanie bez zmian. Oszacowany całkowity koszt w kolejnym roku refundacji wyniesie 1 577 822,95 zł, co stanowi około 10% wzrost kosztów w porównaniu z 2024 r.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do wielkości populacji w kolejnych latach refundacji oraz wpływu refundacji ECP od stycznia 2026 r. na liczbę wniosków o import docelowy leku Rezurock.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Cutler 2021	Cutler, Corey et al. "Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study." <i>Blood</i> vol. 138,22 (2021): 2278-2289. doi:10.1182/blood.2021012021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265047/ (dostęp: 26.11.2025)
Jagasia 2021	Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. <i>J Clin Oncol</i> . 2021 Jun 10;39(17):1888-1898.
Lee 2025	Lee, Stephanie J et al. "Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease: Analysis of Long-Term Results from the KD025-208 and ROCKstar Studies." <i>Transplantation and cellular therapy</i> vol. 31,7 (2025): 434.e1-434.e10. doi:10.1016/j.jtct.2025.04.020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40318736/ (dostęp: 26.11.2025)
Rathje 2025	Rathje, Kristin et al. "Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Transplantation and cellular therapy</i> , S2666-6367(25)01594-5. 13 Nov. 2025, doi:10.1016/j.jtct.2025.11.019 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666636725015945?via%3Dihub (dostęp: 1.12.2025)
Rekomendacje kliniczne	
EBMT 2024	Penack, Olaf et al. "Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation." <i>The Lancet. Haematology</i> vol. 11,2 (2024): e147-e159. doi:10.1016/S2352-3026(23)00342-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38184001/ (dostęp: 2.12.2025)
ERS/EBMT 2024	Bos, Saskia et al. "ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults." <i>The European respiratory journal</i> vol. 63,3 2301727. 28 Mar. 2024, doi:10.1183/13993003.01727-2023 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38485149/ (dostęp: 2.12.2025)
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Hematopoietic Cell Transplantation, Version 3.2025 - September 24, 2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf (dostęp 25.11.2025)
Pozostałe publikacje	
Lee 2015	Lee, Stephanie J 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." <i>Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> vol. 21,6 (2015): 984-99. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796139/ (dostęp: 26.11.2025)
ChPL Rezurock	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214783s007lbl.pdf (dostęp: 2.12.2025)

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2025 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 07.07.2022 r.))

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	belumosudil[Supplementary Concept]	31
2	Belumosudil[Title/Abstract]	113
3	Rezurock[Title/Abstract]	9
4	#1 or #2 or #3	113
5	"Graft vs Host Disease"[MeSH Terms]	29 715
6	graft[Title/Abstract]	283 865
7	host[Title/Abstract]	591 805
8	disease[Title/Abstract]	4 499 827
9	graft[MeSH Terms]	34 326
10	disease[MeSH Terms]	194 159
11	vs[Title/Abstract]	1 157 365
12	versus[Title/Abstract]	902 325
13	#6 or #9	309 084
14	#8 or #10	4 659 409
15	#11 or #12	1 950 672
16	#7 and #13 and #14 and #15	32 572
17	#5 or #16	4 178
18	#4 and #17	82
19	#4 and #17 from 2022 - 2025	77

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2025 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 11.07.2022 r.))

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(belumosudil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36
#2	(rezurock):ti,ab,kw	0
#3	#1 or #2	36
#4	(versus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	294 573
#5	("VS"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	304 767
#6	(host):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 595
#7	(disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	596 012
#8	(graft):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	40 159
#9	(GVHD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 504
#10	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	1 066
#11	#4 or #5	544 632
#12	#6 and #7 and #8 and #11	2 954
#13	#9 or #10 or #12	3 480
#14	#3 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Nov 2025	20