

Décision n° 2025.0186/DC/SEM du 17 juillet 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité REZUROCK (bélumosudil)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 juillet 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Sanofi Winthrop Industrie pour la spécialité REZUROCK (bélumosudil), reçue le 15 janvier 2025 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 24 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 29 janvier 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 février 2025 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 27 mars, 12 et 26 mai et 3 juin 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 16 avril, 19 mai, 10 et 20 juin 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 3 février 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 8 juillet 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 juillet 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament REZUROCK (bélumosudil), dans l'indication « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ».

Le laboratoire Sanofi Winthrop Industrie a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans une indication plus restreinte que celle de la demande initiale : « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la GvHD chronique engage le pronostic vital et altère la qualité de vie des patients. La GvHD chronique se distingue de

la GvHD aiguë par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculosquelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une des principales causes de décès tardif après allogreffe. En France, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en 2020 et la proportion de GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours de l'allogreffe et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute.

- Il n'existe pas de traitement approprié, puisque l'efficacité des alternatives thérapeutiques (ibrutinib, rituximab, pentostatine, certains immunosuppresseurs ou inhibiteurs de la tyrosine kinase, photophorèse extracorporelle etc.) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France, repose sur de faibles niveaux de preuve.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée, en l'absence de données comparatives étayant l'apport thérapeutique de REZUROCK (bélumosudil) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents disponibles ou à l'effet placebo. En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, au regard notamment du profil de tolérance marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %), des risques importants potentiels identifiés dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR), et d'une efficacité mal établie par rapport à celle des alternatives thérapeutiques existantes.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients. Le schéma non comparatif de l'étude ROCKstar ne permet pas d'estimer l'apport de **REZUROCK (bélumosudil)** seul ou en association, que ce soit par rapport aux autres alternatives thérapeutiques disponibles, à l'effet placebo, ou encore à l'évolution naturelle de la maladie. Par ailleurs, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'étude de comparaison indirecte (ROCKreal) compte tenu de ses limites méthodologiques. En outre, le profil de tolérance est marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %), ainsi que par les risques importants potentiels identifiés dans le PGR (e.g., lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, tumeur secondaire, rechute de la tumeur maligne sous-jacente). Au demeurant, une étude de phase III randomisée (ROCKnrol-1) comparative en première ligne de la GvHDc, présente dans le plan de développement du laboratoire, a été arrêtée pour manque d'efficacité de l'association **REZUROCK (bélumosudil)** et corticothérapie *versus* placebo et corticothérapie. Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure ou aucune étude de supériorité *versus* un comparateur cliniquement pertinent évaluant REZUROCK (bélumosudil) en troisième ligne de traitement n'est prévue. Enfin ce médicament n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 juillet 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bélumosudil

REZUROCK, 200mg,

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 juillet 2025

GvHD

Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare, grave et invalidante dès lors que la GvHD chronique engage le pronostic vital et altère la qualité de vie des patients. La GvHD chronique se distingue de la GvHD aiguë par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculosquelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une des principales causes de décès tardif après allogreffe. En France, 1857 patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en 2020 et la proportion de GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours de l'allogreffe et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

Il existe des alternatives thérapeutiques (ibrutinib, rituximab, pentostatine, certains immunosuppresseurs ou inhibiteurs de la tyrosine kinase, la photophorèse extracorporelle (ECP), etc.) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France. Ces alternatives ne peuvent pas être qualifiées de traitements appropriés, étant donné que leur efficacité repose sur de faibles niveaux de preuve.

La mise en œuvre du traitement peut être différée, en l'absence de données comparatives étayant l'apport thérapeutique de REZUROCK (bélumosudil) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents disponibles ou à l'effet placebo.

En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, au regard du profil de tolérance marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %), des risques importants potentiels identifiés dans le plan de gestion des risques (PGR) et d'une efficacité mal établie par rapport à celle des alternatives thérapeutiques existantes, bien que jugées non appropriées.

REZUROCK, 200 mg (bélumosudil), comprimés pelliculés dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car il ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients :

- le schéma non comparatif de l'étude ROCKstar ne permet pas d'estimer l'apport de REZUROCK (bélumosudil) seul ou en association, que ce soit par rapport aux autres alternatives thérapeutiques disponibles, à l'effet placebo, ou encore à l'évolution naturelle de la maladie ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'étude de comparaison indirecte (ROCKreal) compte tenu des limites méthodologiques décrites dans la partie « 4) Discussion » du présent avis ;
- le profil de tolérance est marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %) et des risques importants potentiels ont été identifiés dans le cadre du plan de gestion des risques (ig : lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, malignité (tumeur secondaire, rechute de la tumeur maligne sous-jacente) ;
- l'étude de phase III randomisée (ROCKnrol-1) comparative en 1ère ligne de la GvHDc, présente dans le plan de développement du laboratoire, a été arrêtée pour manque d'efficacité de l'association REZUROCK (bélumosudil) + corticothérapie versus Placebo + corticothérapie ;
- il ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où aucune étude de supériorité versus un comparateur cliniquement pertinent évaluant REZUROCK (bélumosudil) en 3^{ème} ligne de traitement n'est prévue
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude ROCKstar	8
3.2.2 L'étude KD025-217	13
3.2.3 Etude ROCKreal	13
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Etude ROCKstar	16
3.3.2 Données de sécurité et de pharmacovigilance	17
3.3.3 Données issues du RCP	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	27
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2 Absence de traitement approprié	27
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.5 Recommandations	28

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr  Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle Haute Autorité de santé – Service communication et information 5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 © Haute Autorité de santé – [Date]	

Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique. ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 08/07/2025) : « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	bélumosudil (code ATC : L04AA48) REZUROCK 200 mg, comprimés pelliculés – 1 flacon de 30 comprimés
Laboratoire	Sanofi Winthrop Industrie (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Statuts particuliers • Médicament orphelin (17 octobre 2019) • Accès compassionnel (4 mars 2022)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de REZUROCK est de 200 mg par voie orale, une fois par jour, à peu près à la même heure au cours d'un repas. Le traitement est recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, REZUROCK (bélumosudil) fait l'objet d'un accès compassionnel dans 18 pays. REZUROCK (bélumosudil) possède une AMM dans une indication superposable aux Etats-Unis, à savoir ; « <i>Traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 9 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui - ELLyE Ensemble Leucémie Lymphome Espoir (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie du greffon contre l'hôte (ou GvHD : *graft versus host disease*) est une complication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) indiquée dans de nombreuses hémopathies. Il s'agit d'une activation des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte (receveur).

On distingue deux formes principales de GvHD : aiguë et chronique. Historiquement, ces deux formes de GvHD ont été distinguées selon leur délai de survenue : la GvHD aiguë survenant dans les 100 jours suivant la greffe et la GvHD chronique au-delà. Toutefois, cette distinction selon le délai de survenue est aujourd'hui remise en question, avec la distinction des atteintes histologiques (inflammatoires dans la GvHD aiguë et fibrosante dans la GvHD chronique), l'apparition de symptômes de GvHD aiguë survenant au-delà de 100 jours et la possible coexistence de ces deux formes. Ainsi, la conférence de consensus du NIH a proposé que la définition de GvHD aiguë ou chronique soit fondée sur le type de manifestations cliniques plutôt que sur le moment de survenue par rapport à la greffe¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

GvHD chronique (GVHDc)

La GvHD chronique se produit plus tardivement ; elle peut se produire après une GVHDa ou après une période sans symptôme et indépendamment d'un antécédent de GVHDa. Elle se distingue de la GVHDa par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculosquelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une des principales causes de décès tardif après allogreffe.

Les formes les plus fréquentes sont la GvHD chronique cutanée, buccale, oculaire, pulmonaire et musculo-articulaire.

La GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients au décours d'une allogreffe de CSH et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute. La moitié des patients atteints de GvHD chronique resteront réfractaires ou dépendants à la corticothérapie qui constitue la première ligne thérapeutique.

Épidémiologie

En France, 2 170 patients ont reçu une allogreffe en 2023². Parmi ces patients, environ 70 % développent par la suite une GvHD aiguë, une GvHD chronique ou les deux formes de la maladie.

L'incidence de la GvHD chronique est variable, avec des estimations allant de 30 à 50 % des receveurs d'allogreffe³. Les patients cortico-résistants ou dépendants représentent 50 % des patients allogreffés ayant une GvHD chronique⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne, la prise en charge thérapeutique actuelle des GvHD chroniques modérées à sévères repose sur un traitement systémique à base de corticostéroïdes. En dehors des corticostéroïdes,

¹ Prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte chronique : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Décembre 2017. <https://www.sfgm-tc.com/images/GVHc.pdf>

² Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH (cellules souches hématopoïétiques). 2024. 2024. Disponible sur : http://www.france-coeur-poumon.asso.fr/news/2024/pdf/ABM_PG_CSH_activite_centres_prelevement_2023_VF_2.pdf

³ Zeiser R, Blazar BR (2017b) Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. N Engl J Med 377 (26): 2565-2579.

⁴ Magenau J, Runaas L, Reddy P (2016) Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. Br J Haematol 173 (2): 190-20

utilisés en première intention, dans un contexte curatif, mais pour lesquels environ 1 patient sur 2 sera réfractaire..

En 2^{ème} ligne, en cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance, selon les recommandations européennes de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) actualisées en 2024⁵, le ruxolitinib est recommandé en première intention. Par ailleurs, la CT a octroyé un SMR important au ruxolitinib chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de [...] GvHD chronique qui ont une réponse inadéquate (résistants ou dépendants) aux corticostéroïdes ou à d'autres traitements systémiques et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique⁶.

D'autres traitements (hors-AMM) sont considérés comme option thérapeutique : le bélumosudil et l'ibrutinib⁵.

En 3^{ème} ligne (après échec du ruxolitinib ou intolérance au ruxolitinib et contre-indication), selon les recommandations, il n'existe pas de données solides permettant de privilégier un traitement. L'inclusion des patients dans un essai clinique est l'option privilégiée lorsque cela est possible. Dans le cas contraire les options thérapeutiques citées sont : le bélumosudil, les inhibiteurs de la calcineurine, l'ECP, l'ibrutinib, rituximab, pentostatine, divers immunosuppresseurs ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase. La recommandation précise qu'en raison de l'absence de données suffisamment robustes, aucune hiérarchisation ne peut être établie quant au choix préférentiel entre le bélumosudil et les autres options thérapeutiques dans le traitement de la GvHD chronique cortico-résistante ou cortico-dépendante après échec, intolérance au ruxolitinib, ou en présence de contre-indications. L'inclusion des patients dans des essais cliniques est l'option privilégiée lorsque cela est possible.

En France, depuis mars 2022, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour REZUROCK (bélumosudil) dans l'indication suivante : traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GvHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique⁷.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Les traitements suivants, bien qu'étant utilisés en hors AMM, sont recommandés par l'EBMT⁵; ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents : les inhibiteurs de la calcineurine, l'ibrutinib, rituximab, pentostatine, divers immunosuppresseurs et les inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Traitements non-médicamenteux

La photophorèse extracorporelle (ECP) est un traitement non médicamenteux cité dans les recommandations françaises européennes.

⁵ Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, 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. *The Lancet Haematology*. févr 2024;11(2):e147-59.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la transparence de JAKAVI du 19 octobre 2022. Disponible sur : [JAKAVI 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg](#)

⁷ ANSM. Accès compassionnel de REZUROCK. [Consulté le 27/06/2025] Disponible sur : [Liste des spécialités en accès dérogatoire - Rezurock - ANSM](#)

2.3 Couverture du besoin médical

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique qui ont une réponse inadéquate aux corticostéroïdes et à d'autres traitements systémiques.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de REZUROCK (bélumosudil) repose principalement sur 3 études cliniques réalisées aux Etats-Unis chez des patients ayant une GvHD chronique après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique :

- **L'étude ROCKstar (KD025-213)**⁸, de phase II non comparative, multicentrique, randomisée, en ouvert. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélumosudil, à la posologie de 200 mg 1 fois / jour et de 200 mg 2 fois / jour, chez des patients ayant une GvHD chronique précédemment traités par au moins 2 lignes et un maximum de 5 lignes de traitement systémique.
- **L'étude KD025-208**, de phase IIa non comparative, d'escalade de dose, en ouvert. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 posologies de bélumosudil (200 mg 1 fois / j, 200 mg 2 fois / j et 400 mg 1 fois par jour), chez des patients ayant une GvHD chronique active, dépendants aux corticoïdes, précédemment traités par un maximum de 3 lignes de traitement systémique.
Compte tenu de la nature de cette étude (étude d'escalade de dose), du faible effectif de la population correspondant à la demande d'accès précoce (cohorte 1 de 17 patients) et de l'existence de données de meilleur niveau de preuve (étude pivotale ROCKstar), les résultats de cette étude sont peu informatifs et ne seront pas présentés dans le présent avis.
- **L'étude KD025-217**, de phase II, d'extension, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du bélumosudil, chez des patients ayant une GvHD chronique et précédemment traités par bélumosudil au cours des études ROCKstar et KD025-208.
Compte tenu de la nature de cette étude (étude descriptive), du faible effectif de la population correspondant à la demande d'accès précoce (groupe bélumosudil 200mg/j de 13 patients) et de l'existence de données de meilleur niveau de preuve (étude pivotale ROCKstar), les résultats de cette étude sont peu informatifs et ne seront pas présentés dans le présent avis.

Ainsi qu'une étude observationnelle rétrospective comparative :

- **ROCKreal (AA_00117)** ayant pour objectif de comparer en pratique courante l'efficacité du bélumosudil par rapport à la meilleure option de traitement de la GvHD chronique chez des patients âgés de 12 ans et plus en échec de 2 à 5 lignes de traitement systémique.

Le laboratoire a également fourni les résultats des études ME3208-2 et BN101-201 portant uniquement sur des patients asiatiques et de faibles effectifs (21 patients et 30 patients) qui ne seront donc pas détaillés dans ce dossier.

La dose recommandée de REZUROCK (bélumosudil) étant de 200 mg par voie orale, une fois par jour, seuls les résultats concernant cette posologie seront présentés.

⁸ Penack O, 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. Lancet Haematol. 2020 Feb;7(2):e157-e167. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X. PMID: 32004485.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ROCKstar

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, randomisée, réalisée aux Etats-Unis, dont l'objectif était d'évaluer en ouvert l'efficacité et la tolérance du bélumosudil, à la posologie de 200 mg une fois par jour et de 200 mg deux fois par jour, chez des patients atteints de GvHD chronique précédemment traités par au moins 2 lignes de traitement systémique.

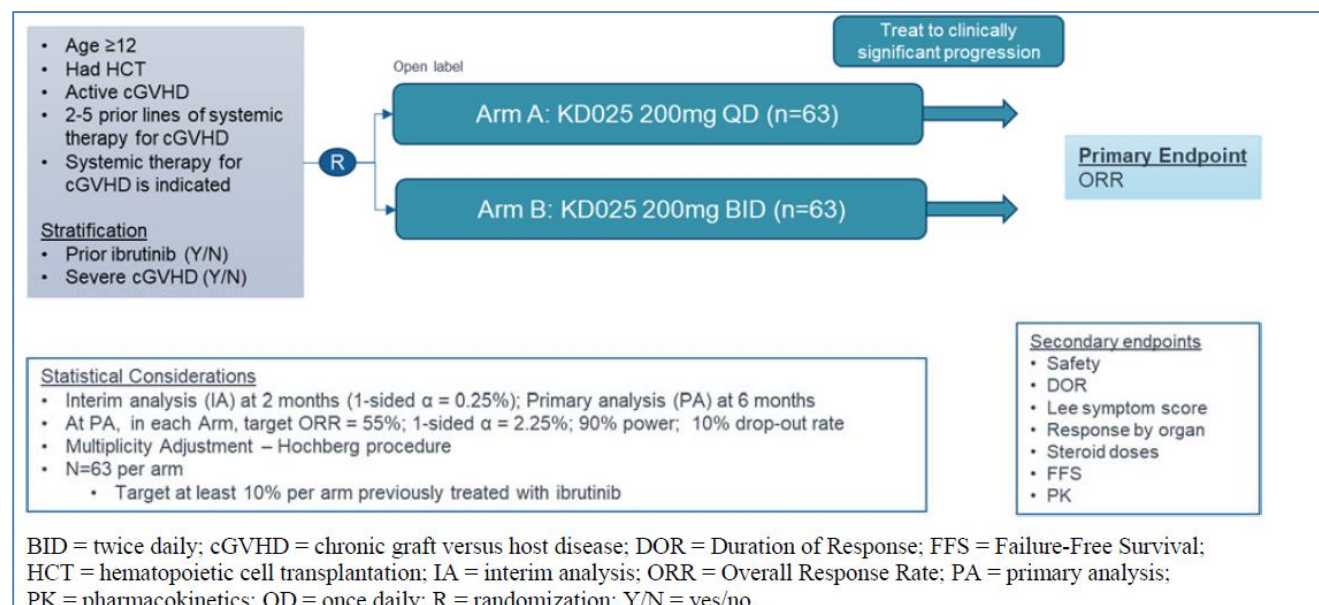


Figure 1 : Schéma de l'étude ROCKstar

L'étude a débuté le 11 octobre 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19 février 2020. Une analyse intermédiaire à la date du 17 octobre 2019 et une analyse de suivi correspondant au gel de base du 1^{er} septembre 2022 ont été réalisées.

Traitements reçus

Un total de 135 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe A (n=67 patients) : bélumosudil 200 mg, *per os*, une fois par jour
- Groupe B (n=68 patients) : bélumosudil 200 mg, *per os*, deux fois par jour

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : l'utilisation précédente d'ibrutinib (oui/non) et la présence d'une GvHD chronique sévère (oui/non).

A noter que le recrutement de patients précédemment traités par l'ibrutinib a été fixé à un minimum de 10 % de l'effectif total.

Durée de traitement

La fréquence d'administration du bélumosudil était diminuée après une réponse soutenue pendant 6 mois et l'arrêt de tout autre immunosuppresseur pendant au moins 3 mois, selon le schéma posologique suivant :

- Groupe A : bélumosudil 200 mg une fois tous les 2 jours pendant 2 cycles (1 cycle = 28 jours) puis arrêt ;
- Groupe B : bélumosudil 200 mg une fois par jour pendant 2 cycles, puis une fois tous les 2 jours pendant 2 cycles puis arrêt du traitement.

Les patients dont la GvHD chronique n'avaient pas progressé ou les patients n'ayant pas répondu au moment de l'arrêt du bélumosudil et qui avaient arrêté l'étude pour des raisons autres que la survenue d'un événement indésirable, arrêtaient progressivement le bélumosudil en réduisant la dose tous les 2 cycles comme décrit ci-dessus.

L'interruption du bélumosudil pour toxicité était autorisée jusqu'à 14 jours.

Traitements concomitants

Conformément aux critères d'éligibilité, l'utilisation concomitante de traitements systémiques de la GvHD chronique (corticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine-CNI [tacrolimus ou ciclosporine], sirolimus, mycophénolate mofétil, méthotrexate, rituximab ou photophérèse extracorporelle à une dose stable) était autorisée.

Les patients qui n'avaient pas suivi de traitement systémique stable contre la GVHD chronique pendant au moins deux semaines avant la sélection étaient exclus de l'étude.

Les modifications de dose de médicaments visant à maintenir les niveaux thérapeutiques n'étaient pas considérées comme des modifications de dose/de schéma posologique.

L'utilisation de traitements de la GvHD chronique topiques/spécifiques à un organe était autorisée et documentée. Des augmentations transitoires de la posologie des corticostéroïdes (jusqu'à 1 mg/kg/jour en équivalent prednisone) pendant une durée maximale de 6 semaines étaient autorisées en cas d'évolution de la GVHD chronique.

L'instauration d'un nouveau traitement systémique de la GvHD chronique était considérée comme une nouvelle ligne et comme un échec du traitement par bélumosudil.

Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude sont des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus ayant bénéficié d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et ayant reçu au moins 2 précédentes lignes de traitement systémique de la GvHD et un maximum de 5 lignes.

Caractéristiques démographiques patients du groupe A (bélumosudil 200 mg par voie orale, une fois par jour) (N=66)

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude étaient les suivantes :

Les patients inclus étaient en majorité des hommes (64 %), âgés de 53,0 ans en médiane (min-max : 21 - 77), avec seulement 2 adolescents de plus de 12 ans qui ont été inclus. La majorité d'entre eux avaient un score de performance de Karnofsky $\geq$ 80 (85 %).

Caractéristiques de la maladie

L'ensemble des patients avait reçu au moins une greffe allogénique, principalement myéloablatrice (62 %), non apparentée (59 %). Son indication la plus fréquente était la leucémie aiguë myéloïde (42 %). Dans la plupart des cas, l'origine des cellules souches était périphérique (86 %). Le temps médian écoulé entre la dernière greffe et le recrutement dans l'étude était de 36,9 mois (min-max : 7,2 - 165,2).

97 % des patients avait une GvHD modérée ou sévère.

Le nombre médian d'organes atteints était de 3,5 et la moitié des patients avait $\geq$ 4 organes atteints. Les organes atteints incluaient la peau (83 %), les articulations et les fascias (77%), les yeux (73 %), la bouche (45 %), les poumons (36 %) l'œsophage (29 %), le système gastro-intestinal supérieur (20 %) et inférieur (9 %) et le foie (14 %).

Traitements antérieurs et traitements concomitants

Le nombre médian de lignes de traitement précédemment reçues était de 3 et près de la moitié des patients avait reçu au moins 4 précédentes lignes de traitement. A noter 33 % des patients avaient reçu de l'ibrutinib et 30 % du ruxolitinib.

La totalité des patients prenait un traitement concomitant contre la GVHD chronique. Les traitements concomitants les plus fréquemment utilisés contre la GVHD chronique étaient la prednisone (63 patients [95 %]), le tacrolimus (23 patients [35 %]), la photophérèse extracorporelle (19 patients [29 %]) et le sirolimus (18 patients [27 %]) et le mycophénolate mofétil (11 patients [17 %]).

Exposition et arrêts de traitement

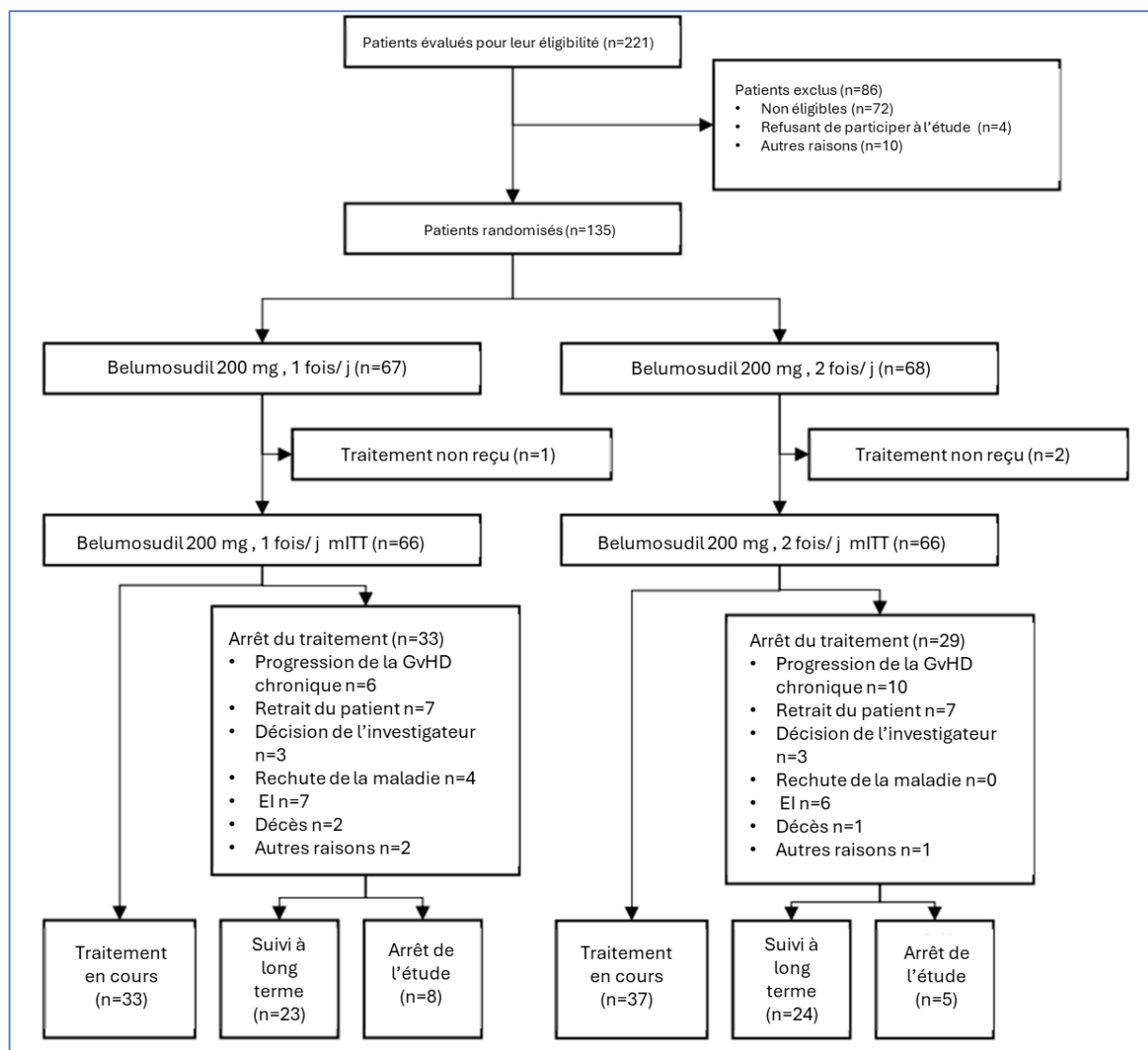


Figure 2 : Disposition des patients de l'étude ROCKstar

Analyses statistiques

Trois analyses étaient prévues :

- Une analyse intermédiaire (IA) qui devait être réalisée environ 2 mois après l'inclusion de 126 malades dans la population mITT⁹. Un alpha nominal unilatéral de 0,0025 devait être utilisé mais il ne devait pas y avoir d'arrêt prématuré de l'étude pour cause d'efficacité.
- L'analyse principale (AP) devait être réalisée environ 6 mois après l'inclusion des 126 malades avec un alpha unilatéral de 0,0225 (ou 0,025 si les ORRs des deux bras étaient significatifs lors de l'analyse intermédiaire).
- Une analyse de suivi devait être réalisée environ 12 mois après l'inclusion des 126 malades.

Le contrôle du risque alpha était effectué pour le seul critère d'évaluation principal (ORR) selon la procédure de Hochberg. Aucun ajustement de la multiplicité n'a été appliqué pour les critères de jugement secondaires, ces résultats sur ces derniers sont donc purement descriptifs.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le Taux de réponse globale (*Overall response rate* – ORR), selon la définition du projet de développement de consensus du *National Institute of Health* (NIH) de 2014¹⁰ sur les études cliniques dans la GvHD chronique, évalué par l'investigateur.

La réponse a été évaluée par rapport à l'évaluation initiale de la GVHD chronique (cycle 1, J1). La réponse a été évaluée à J1 de C2 à C5, puis à J1 de chaque cycle suivant et lors de la visite de fin de traitement. Si un patient était perdu de vue sans évaluation de la réponse, il était considéré comme non-répondeur.

Une hypothèse d'ORR de 55 % a été posée pour chaque bras de randomisation, sur la base des données de l'étude KD025-208 chez les patients atteints de GvHD chronique après 1 et jusqu'à 3 lignes de traitement systémique précédentes. L'hypothèse nulle considérait un ORR contrôle de 30 %. Le choix de cette valeur à 30 % n'a pas été étayé.

Un patient était considéré comme répondeur s'il atteignait une réponse partielle (RP) ou complète (RC). L'ORR était défini par la proportion de patients avec la meilleure réponse répondant aux critères d'évaluation globale de RC ou RP à chaque évaluation post-inclusion.

Parmi les critères secondaires exploratoires figuraient :

- La durée de la réponse (*Duration of response* – DOR)¹¹ définie principalement par le temps écoulé entre la 1^{ère} réponse documentée et la 1^{ère} détérioration documentée de la meilleure réponse (par exemple : RC à RP ou RP à réponse manquante (RM)) ;
- La variation du score *Lee Symptom Scale* (LSS)¹² ;
- Le délai avant l'utilisation d'un nouveau traitement (*Time to next treatment* – TTNT), défini par le temps écoulé entre la 1^{ère} dose de bélumosudil et l'utilisation d'un nouveau traitement systémique de la GvHD chronique ;

⁹ Population en intention de traiter modifiée (mITT), définie comme tous les sujets randomisés qui reçoivent au moins une dose du traitement de l'étude.

¹⁰ Shulman HM et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Apr;21(4):589-603. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.031. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25639770; PMCID: PMC4359636.

¹¹ Trois autres DOR étaient définies : temps écoulé entre la 1^{ère} réponse documentée et la 1^{ère} RP documentée (définition secondaire) ; entre la 1^{ère} réponse documentée et l'initiation d'un nouveau traitement systémique de la GvHD chronique (définition tertiaire) ; entre la 1^{ère} réponse documentée et la 1^{ère} réponse de RP mais en additionnant les durées en cas d'épisodes de réponse multiples / RP (définition quaternaire).

¹² Critère basé sur l'auto-évaluation du patient (*Patient reported outcome* – PRO). Le questionnaire LSS était composé de 30 éléments répartis sur 7 domaines (peau, yeux et bouche, respiration, alimentation et digestion, muscles et articulations, énergie et détresse émotionnelle). Chaque question était notée de 0 à 4. Un score était calculé pour chaque domaine à partir de la moyenne de chaque élément complété si plus de 50% des réponses étaient fournies et d'une normalisation sur une échelle de 0 à 100. Un score récapitulatif était calculé à partir de la moyenne des scores par domaine si plus de 50% d'entre eux étaient non-manquants. Un score plus élevé indiquait des symptômes plus gênants.

- La survie sans échec (*Failure-free survival* - FFS), définie par le temps écoulé entre la 1^{ère} dose de bélumosudil et la survenue du 1^{er} événement de FFS ; un événement de FFS comprenait l'instauration d'un nouveau traitement systémique de la GvHD chronique, la mortalité sans rechute, et la récurrence d'une tumeur maligne sous-jacente.
- La survie globale (*Overall survival* – OS), définie par le temps écoulé entre la 1^{ère} dose de bélumosudil et la survenue du décès quelle qu'en soit la cause ;

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas tous décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Au moment de l'analyse intermédiaire (prévue 2 mois après la 1^{ère} visite du dernier patient), l'ORR a été de 63,6 % (42/66 patients) (IC99,5% : [45,7 ; 79,3]) dans le groupe A. Cet ORR était supérieur à un ORR > 30% (hypothèse nulle). Conformément au protocole, l'étude a été poursuivie.

Au moment de l'analyse principale (prévue 6 mois après la 1^{ère} visite du dernier patient, après un suivi médian de 7,9 mois (min-max : 0,6 – 15,7), l'ORR a été de 72,7 % (48/66 patients) (IC95% : [60,4 ; 83,0]) dans le groupe A.

A noter que :

- A la date de l'analyse, 3 patients (2 %) ont eu une réponse complète et 45 patients (68 %) ont eu une réponse partielle ;
- La durée de réponse médiane (min-max) des 48 patients répondeurs a été de 21,1 semaines (9,4 – Non Atteinte) ;
- La totalité des patients recevaient de manière concomitante des traitements contre la GvHD : 95 % de la prednisone, 35 % du tacrolimus en systémique, 29 % des photophérèse extracorporelle, 27 % du sirolimus par voie systémique et 17 % du mycophénolate mofétil.

Au moment de l'analyse de suivi, réalisée environ 12 mois après le dernier inclus (analyse exploratoire), 20 patients adultes supplémentaires ont été inclus dans la population mITT (n= 77 patients). Au moment du gel de la base de données (1^{er} septembre 2022), après une durée médiane de suivi de 29,7 mois (min-max : 0,6 – 40,5), la population mITT était constituée de 77 patients dans le groupe A. Le résultat d'ORR a été de 74,0 % (IC95% : [62,8 ; 83,4]).

Critères de jugement secondaires

Bien qu'exploratoires et issus d'analyses non-comparatives, plusieurs résultats ont été retenus à titre informatif en raison de leur pertinence clinique ; ils sont présentés ci-dessous à la date de l'analyse de suivi (1^{er} septembre 2022, 77 patients dans le groupe A) :

- La durée de réponse médiane (IC95%) des 48 patients répondeurs a été de 23,9 semaines [11,4 – 50,4 semaines].
- Le délai médian de réponse a été de 4,4 semaines.
- Le délai médian jusqu'au prochain traitement (TTNT) a été de 24,2 mois [13,4-ND].
- Le nombre de patients avec une réduction ≥ 7 points par rapport à l'inclusion, au moins une fois, selon l'échelle des symptômes de Lee a été de 58,4 % (45/77 patients), le nombre de patients ayant signalé une amélioration cliniquement significative lors de deux évaluations consécutives 46,8 % (36/77 patients). La durée médiane de cette amélioration était de 24,9 semaines.
- L'estimation de Kaplan-Meier de la médiane de survie sans échec a été de 16,6 mois [12,85 ; 24,18]. Au total, 44 % des patients ont eu un nouveau traitement systémique de la GvHD chronique, 8 % sont décédés sans rechute, 6 % ont eu une tumeur maligne récidivante.
- Au total, 14 patients (18 %) sont décédés.

Qualité de vie

Selon le protocole de l'étude ROCKstar, la qualité de vie devait être évaluée à l'aide de 3 mesures : EORTC-QLQ-C30, l'EORTC QLQ-MY20 et l'EQ-5D-5L. Néanmoins, aucun résultat n'a été fourni sur cette analyse exploratoire.

3.2.2 L'étude KD025-217

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du bélumosudil, chez des patients ayant une GvHD chronique précédemment traités par du bélumosudil au cours des études ROCKstar et KD025-208.

Toutes les analyses d'efficacité et de tolérance étaient effectuées sur la population *Full analysis set* (FAS) et étaient descriptives. L'étude KD025-217 s'est terminée le 6 juin 2024.

L'étude a inclus 13 patients recevant du bélumosudil 200 mg une fois par jour.

Compte tenu de la nature descriptive de l'analyse et du faible effectif de patients d'intérêt (13 patients), les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.2.3 Etude ROCKreal

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de comparer en vie réelle l'efficacité du bélumosudil par rapport à la meilleure option de traitement (*Best available therapy* - BAT) de la GvHD chronique chez des patients âgés de 12 ans et plus en échec de 2 à 5 lignes de traitement systémique.

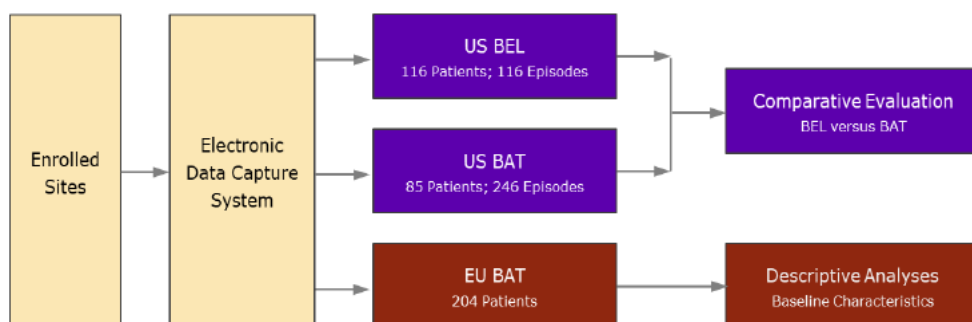
Cette étude rétrospective a été conçue avec comme objectif l'émulation d'un essai clinique randomisé chez des patients atteints de GvHDc après échec de 2 à 5 lignes de traitement systémique. Les observations ont été extraites de données de dossiers patients américains ou européens.

L'effet causal était défini comme la différence entre groupes (ajustée sur les facteurs de confusion) du taux de réponse global (ORR) à 6 mois. La différence de survie sans échec à 1 an entre le bélumosudil et le BAT était également évalué.

Schéma de l'étude

L'étude a été réalisée en trois parties :

- Partie 1 : comparaison des caractéristiques à l'inclusion des populations américaines et européennes
- Partie 2 : comparaison des effets du bélumosudil par rapport à la BAT sur les données américaines
- Partie 3 : transposition à la population européenne de l'effet du bélumosudil par rapport à celui de la BAT obtenu au cours de l'analyse principale dans la population américaine.



Le groupe de comparaison BAT comprenait la photophérèse extracorporelle, le mycophénolate mofétil, le rituximab, le méthotrexate, le sirolimus, le ruxolitinib, l'ibrutinib, l'imatinib, l'abatacept, l'hydroxychloroquine, l'interleukine-2, la pentostatine, le tacrolimus, la cyclosporine, les corticostéroïdes et l'irradiation ganglionnaire.

Source des données

Les observations ont été extraites de données de dossiers patients américains ou européens de malades avec cGvHD entre le 1^{er} mars 2015 et le 27 mars 2024, sur les mêmes critères d'inclusion que l'étude ROCKstar à savoir : patients âgés de 12 ans et plus ayant une GvHD et en échec de 2 à 5 lignes de traitement systémique non exposés préalablement au bélumosudil, et sans rechute d'une pathologie maligne après la greffe de moelle. Les observations analysées étaient toutes les 3^e à 6^e lignes (LOT) éligibles (et non des observations indépendantes de malades différents). Un épisode de LOT au bélumosudil a été défini comme tout épisode au cours duquel le patient a commencé un traitement au bélumosudil que ce soit seul ou en association avec d'autres agents. Les malades avec suivi inférieur à 1 an ont été exclus.

Les données ont été recueillies spécifiquement dans un CRF en ligne pour cette étude.

Critères d'efficacité

Le critère de jugement principal était la réponse globale (*Overall response* – OR), 6 mois après l'instauration du traitement. Si le patient avait une RC ou une RP, ou s'il avait une réponse stable ou un traitement de fond stable associé à une réduction de la dose de corticoïdes, l'OR était de 1 (succès). Les événements considérés comme des échecs de la réponse étaient l'instauration de nouveaux traitements systémiques, la rechute de la tumeur maligne sous-jacente et le décès. Les événements récurrents qui empêchaient l'observation de la réponse thérapeutique à 6 mois (introduction de nouveaux agents systémiques, rechute ou décès) ont été considérés comme des échecs. La proportion de succès correspondant au taux de réponse globale (ORR) était la réponse moyenne de l'ensemble des lignes de traitement.

Un algorithme a appliqué les critères NIH de réponse à partir des scores NIH et des réponses du médecin si besoin, selon les dates de visite disponibles.

Le critère de jugement secondaire était la survie sans échec (*failure free survival*, FFS) à 1 an.

Analyses

L'analyse principale d'efficacité (Partie 2) prévoyait l'estimation de la différence causale, à l'aide de la méthode d'estimation ciblée du maximum de vraisemblance [Targeted maximum likelihood estimation – TMLE], ajustée sur des facteurs de confusion, en termes d'ORR à 6 mois chez les patients américains traités par bélumosudil par rapport à ceux traités avec la BAT (présentée avec la valeur p unilatérale et son IC95%). Le ratio ORR chez les patients traités par le bélumosudil / ORR chez les patients traités par la BAT était également présenté.

Des analyses de sensibilité étaient prévues afin de mieux comprendre l'impact des décisions et des hypothèses de conception, de conduite et d'analyse de l'étude sur les résultats de l'analyse principale.

Les analyses secondaires prévoyaient :

- l'estimation de la différence causale (ajustée sur des facteurs de confusion) en termes de FFS à 1 an chez les patients américains traités par bélumosudil par rapport à ceux traités avec la BAT. Cette analyse suivait une approche fondée sur une analyse de survie. Une estimation ciblée du maximum de vraisemblance (TMLE) était utilisée pour tenir compte de la non-randomisation du traitement et de l'étude de suivi à long terme ;

- la mesure du taux d'événements de tolérance aux Etats-Unis.

Une analyse (Partie 3) a été réalisée pour transposer la différence causale d'efficacité estimée dans la partie 2 (comparaison entre le bélumosudil et la BAT aux Etats-Unis) à la population européenne.

La différence causale d'efficacité observée, basée sur l'analyse du critère de jugement principal (ORR) a été transposée à la population européenne :

- en utilisant d'abord une estimation ciblée du maximum de vraisemblance (TMLE) pour construire un modèle d'effet du traitement sur les données des patients américains ;
- puis en obtenant des prédictions de résultats spécifiques au traitement par le bélumosudil ou la BAT sur la base des caractéristiques des patients européens ;
- et enfin en évaluant la différence d'ORR par rapport à la population des patients européens.

Une analyse de sensibilité qui a repondéré l'ensemble de données américaines en fonction de la population européenne lors de la construction du modèle de l'effet du traitement a également été réalisée.

Résultats

Partie 1 : comparaison des caractéristiques à l'inclusion des populations américaines et européennes

La population américaine était constituée de 196 patients (113 dans le groupe bélumosudil et 83 dans le groupe BAT). Les patients inclus dans cette population ont contribué à un total de 358 LOT (113 dans le groupe bélumosudil et 245 dans le groupe BAT). A noter que 60 des 113 patients qui ont contribué aux lignes de bélumosudil ont également contribué à des précédentes lignes de BAT.

La population européenne était constituée de 222 patients dont 8 patients pédiatriques, provenant de 4 pays : Espagne (48 %, n=106), France (19 %, n=42), Grande-Bretagne (15 %, n=34) et Italie (18 %, n=40). Les patients inclus dans cette population ont contribué à un total de 363 lignes de traitement.

Les populations européenne et américaine étaient globalement similaires en termes de genre, d'indication et d'origine de la transplantation, de protocole de conditionnement et du nombre de LOT antérieures.

A noter que pour l'indice de Karnofsky, les données manquantes représentaient 73 % des patients de la population européenne et 25 % de la population américaine ; ces données ont été exclues des modèles. De même pour le score ECOG : les données manquantes représentaient 52 % des patients de la population européenne et 43 % de la population américaine

Partie 2 : comparaison du bélumosudil aux Etats-Unis par rapport à la BAT aux Etats-Unis

L'âge médian était de 63,1 ans dans le groupe bélumosudil et de 55,2 ans dans le groupe BAT. La majorité des patients étaient de sexe masculin, 58 % sous bélumosudil versus 59 % sous BAT. Tous les patients inclus dans l'analyse avaient reçu entre 2 à 5 lignes antérieures de traitement systémique et le nombre médian de lignes antérieures de traitement systémique était de 3 dans le groupe bélumosudil et de 2 dans le groupe BAT.

Au total, 68% des patients du groupe bélumosudil versus 36% de ceux du groupe BAT ont eu une ligne antérieure de traitement par ruxolitinib. L'utilisation d'un traitement concomitant par ruxolitinib était moins fréquente dans le groupe bélumosudil (27 %) que dans le groupe BAT (49 %). Le nombre médian d'organes atteints était de 2 dans les 2 groupes.

La distribution du score de propension à l'attribution du traitement pour les groupes de traitement BAT et bélumosudil est présenté ci-dessous.

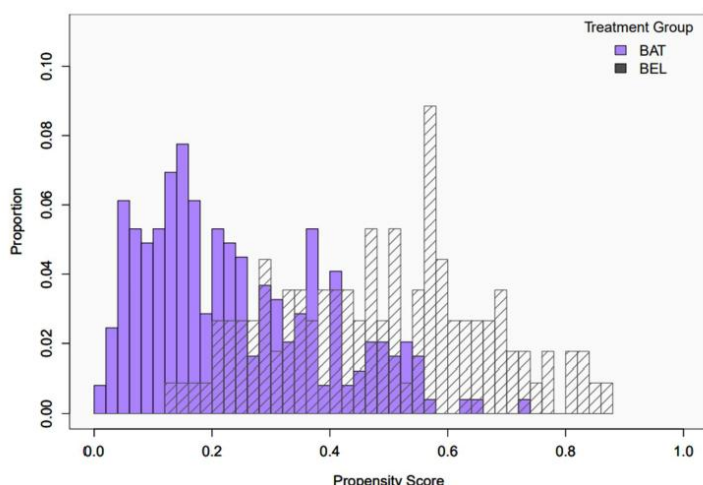


Figure 3 : Distribution du score de propension à l'attribution du traitement pour les groupes de traitement US BAT et US Bélumosudil

Compte tenu des limites méthodologiques détaillées en partie 4) Discussion, aucune conclusion formelle ne peut être tirée et les résultats ne seront pas présentés dans ce présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ROCKstar

Les résultats de tolérance présentés ci-dessous sont ceux de l'analyse de suivi de l'étude ROCKstar au gel de la base du 1er septembre 2022. L'analyse de tolérance a été effectuée sur la population mITT constituée de 152 patients au moment de cette analyse : 77 dans le groupe A (200 mg 1 fois/j) et 75 dans le groupe B (200 mg 2 fois/j). Les résultats du groupe correspondant aux posologies recommandées pour cette demande d'accès précoce (groupe A, 77 patients) seront présentés préférentiellement.

Les patients du groupe A (200 mg 1 fois / j) ont été exposés en médiane (min-max) pendant 9,2 mois (0,5 - 40,5 mois). Au total, 99 % des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI), 67 % ont eu au moins un EI de grade ≥ 3 , 47 % un EI grave, 19 % des patients ont eu un EI conduisant à l'arrêt du traitement et 6,5 % des patients ont eu un EI ayant conduit au décès.

Les principaux EI (groupe A et groupe B)

Les EI les plus fréquents (rapportés chez > 20 % des patients) étaient la diarrhée (39 %, n=59), la fatigue (37 %, n=57), la nausée (30,9%, n=47), les céphalées (29 % n=44), la toux (28 %, n=42), la dyspnée (28 %, n=42), l'œdème périphérique (26 %, n=40), l'infection des voies aériennes supérieures (26 %, n=40), les vomissements (23 %, n=35) et l'arthralgie (22 %, n=33).

Les EI de grades 3-4 (groupe A)

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents (>5 % des patients) ont été la pneumonie (9 %, n=7), l'hypertension (6 %, n=5 patients) et la diarrhée (5 %, n=4 patients).

Les Événements Indésirables Graves (groupe A)

Le type d'EIG les plus fréquents ont été les infections (19 %), les troubles gastro-intestinaux (8 %) et les troubles cardiaques (5 %).

Décès

Au total, 28 patients (18 %) sont décédés : 14 sujets (18 %) dans le groupe A et 14 patients (19 %) dans le groupe B.

Dans le groupe A, 9 patients sont décédés pendant le suivi à long terme, 5 patients (6 %) ont présenté un EIG du traitement ayant entraîné le décès pendant l'étude la dernière dose dont un comme possiblement lié au traitement : la cause de décès était un syndrome de défaillance multi-organe (survenu 4 jours après la dernière dose de traitement, au jour 17).

El d'intérêt (groupe A et B)

L'incidence de survenue d'au moins une infection était de 64 % (n=97) dans la population totale comprenant 18% d'infections virales (n=27), 13 % d'infections bactériennes (n=20) et 8 % d'infections fongiques (n=12). La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée (chez 75 % des patients).

Au total, 28 % (n=43) des patients de la population totale ont eu au moins un EI lié au foie. Les plus fréquents étaient une augmentation de l'aspartate aminotransférase (14 %, n=21), de l'alanine aminotransférase (12 %, n=18), de la gamma-glutamyl transférase (12 %, n=18), de la phosphatase alcaline dans le sang (7 %, 11), une hypoalbuminémie (4 %, n=6), , et une augmentation de la bilirubine conjuguée (1 %, n=1). La plupart de ces EI était d'intensité légère à modérée.

L'incidence des cytopénies était de 11 % (n=17) dans la population totale. Les cytopénies les plus fréquentes étaient la diminution du nombre de plaquettes (5 %, n=8). Six patients (4 %) ont eu au moins une cytopénie de grade ≥ 3 ; la plus fréquente étant une neutropénie (1 %, n=2) et une diminution du nombre de plaquettes (1 %, n=2).

Neuf patients (6 %) ont eu une hypotension.

3.3.2 Données de sécurité et de pharmacovigilance

3.3.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion des risques européen (version 1.0 en date du 20 août 2024 soumis aux autorités de santé le 13 septembre 2024 dans le cadre de la demande d'AMM européenne et en attente d'approbation) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes résumés dans le tableau ci-dessous.

Synthèse des risques importants identifiés, des risques importants potentiels et des informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament Infections Malignité (tumeur secondaire et rechute de la tumeur maligne sous-jacente) Toxicité embryofœtale et tératogénicité
Informations manquantes	Aucune

Plan de pharmacovigilance :

Les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le tableau « Activités de pharmacovigilance supplémentaires » du PGR, caractériseront davantage les risques importants potentiels.

Deux études cliniques en cours, comprenant l'étude de suivi à long terme KD025-217 et l'étude EFC17757 (une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du bélumosudil en association à des corticostéroïdes par rapport au placebo chez des participants âgés d'au moins 12 ans atteints de GVHD chronique nouvellement diagnostiquée) sont proposées dans le cadre de ce plan de pharmacovigilance pour caractériser davantage les risques importants présentés dans ce PGR.

3.3.2.2 Données issues du PSUR

Le dernier PBRER disponible couvre la période du 16 janvier 2024 au 15 juillet 2024 ainsi que les données cumulées depuis le 16 juillet 2021.

Données d'exposition portant sur la période du dernier PBRER

L'exposition cumulée au bélumosudil, hors essais cliniques, a été estimée à 2 000 000 jours de traitement du 1er avril 2022 au 30 Juin 2024 dont 598 460 jours de traitement pendant la période d'intervalle du 1er février 2024 au 30 juin 2024 (base de données MARCO).

Dans le cadre du programme de développement clinique du bélumosudil, au total, 1 069 sujets ont été recrutés, dont 849 ont été exposés au bélumosudil dans le cadre d'essais cliniques en cours ou terminés, sponsorisés par Sanofi.

L'exposition cumulée au bélumosudil dans les essais cliniques interventionnels en cours ou terminés, sponsorisés par le partenaire de co-développement Meiji est estimée à 75 sujets et à 53 sujets dans les essais cliniques sponsorisés par le partenaire de co-développement BioNova.

Données de pharmacovigilance portant sur la période du dernier PBRER

Un total cumulé de 3 213 cas de pharmacovigilance a été rapporté avec REZUROCK dans le cadre des essais cliniques et du post-marketing dont 1 445 cas graves et 213 cas d'évolution fatale.

La répartition selon la classification par discipline médicale (Systeme Organ Classes SOC) du nombre d'effets indésirables graves et non graves (cadre post-marketing) est disponible en annexe 2.2 du PBRER.

Aucun signal de pharmacovigilance n'était en cours à la date du cut-off du PBRER et aucun signal n'a été identifié ou clos au cours de la période couverte par le PBRER.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par le PBRER.

Données de pharmacovigilance actualisées depuis le dernier PBRER (du 15 juillet 2024 au 12 décembre 2024)

Le profil de tolérance reste inchangé, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié depuis le dernier PBRER.

3.3.3 Données issues du RCP

Conformément au RCP, le bélumosudil est un inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 5.2 du RCP) et de la P-gp. L'administration concomitante de bélumosudil et de médicaments substrats du CYP3A4 (par exemple le tacrolimus) ou substrats à la fois de la P-gp et du CYP3A4 (par exemple, le sirolimus) peut entraîner une augmentation significative de leurs concentrations. Une surveillance thérapeutique étroite est recommandée jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (voir rubrique 4.4).

Le bélumosudil est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6),
- Patients présentant une atteinte hépatique sévère (Child-Pugh C) sans GVHD hépatique (voir rubrique 5.2),
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Depuis le 13 mars 2022, REZUROCK (bélumosudil) est utilisé dans un contexte d'accès compassionnel (AC), pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVHD chronique après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique.

Parmi les critères d'octroi de cet accès compassionnel, les patients doivent être atteints de GVHD chronique modérée à sévère et avoir reçu au moins 2 lignes de traitement systémique et un maximum de 5 lignes, comprenant des corticoïdes systémiques et le ruxolitinib.

A la date du cut-off (25 mars 2025), depuis la mise à disposition de REZUROCK qui a débuté le 13 mars 2022, 223 patients en tout ont eu du traitement dont 143 dans le cadre de l'AC protocolisé. Les 80 autres patients ayant reçu le traitement hors protocole ont été gérés en amont par le laboratoire.

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans d'accès compassionnel (AC), pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une GVHD chronique après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique sur la période du 26 septembre 2023 au 25 mars 2024¹³, la période du 26 mars 2024 [cut-off du 1er rapport + 1 jour] au 25 septembre 2024¹⁴ et du 26 septembre 2024 au 25 mars 2025 (3^{ème} rapport de synthèse).

En Europe, le nombre de patients ayant eu d'un accès compassionnel est de 963 patients.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

A la date du cut-off (25 mars 2025) du 3^{ème} rapport périodique disponible, au total 143 patients ont été inclus dans l'accès compassionnel protocolisé.

Sur la période cumulée, l'âge moyen des 143 patients inclus était de 53 ans $\pm$ 17. Les patients étaient en majorité âgés de 18 ans et plus (95 %) et de sexe masculin (66 %).

L'ensemble des patients inclus avait une GVHD chronique modérée ou sévère selon la classification du consensus NIH 2014 avec une majorité de grades sévères (76 %). La médiane du nombre de traitement antérieurs reçus avant l'inclusion dans l'AC était de 3 (min : 2 ; max : 5). En 1^{ère} ligne de traitement, le traitement le plus fréquent était les corticoïdes (83 %). En 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne, il s'agissait du ruxolitinib (56 % et 27 % respectivement) et de la photophérèse extracorporelle (12 % et 11 % respectivement). Toutefois, 8 des patients inclus (6 %) n'ont pas reçu de ruxolitinib ou de corticoïdes parmi leurs lignes de traitements antérieures.

Conditions d'utilisation du médicament

Pour les patients inclus sur la période cumulée :

¹³ ANSM. Résumé du rapport périodique numéro 1 de REZUROCK. Disponible sur : [Liste des spécialités en accès dérogatoire - Rezurock - ANSM](#)

¹⁴ ANSM. Résumé du rapport périodique numéro 2 de REZUROCK. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rezurock#>

- Un arrêt définitif du traitement (n=1) a été reporté et une interruption temporaire de traitement de 1,5 mois a été rapportée pour aspergillose et diarrhées pour un patient. Par ailleurs, 2 modifications de posologie sont rapportées dans les fiches de suivi à M6 et 1 dans les fiches de suivi à M9. A chaque fois il s'agit d'une reprise de traitement à la posologie prévue.
- Des modifications de traitements concomitants et/ou soins de support ont été constatées à M3 (n=5, 13 % des fiches de suivi renseignées), à M6 (n=3, 17 % des fiches de suivi renseignées), à M9 (n=1, 17 % des fiches de suivi renseignées) et à M12 (n=1, 100 % des fiches de suivi renseignées).
- 18 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés pour les patients exposés (N=51), dans la majorité des cas pour décès (N=6, 33 % des cas d'arrêt définitif), pour progression de la maladie (N=5, 28 % des cas d'arrêt définitif) soit la combinaison des deux (N=3, 17 % des cas d'arrêt).

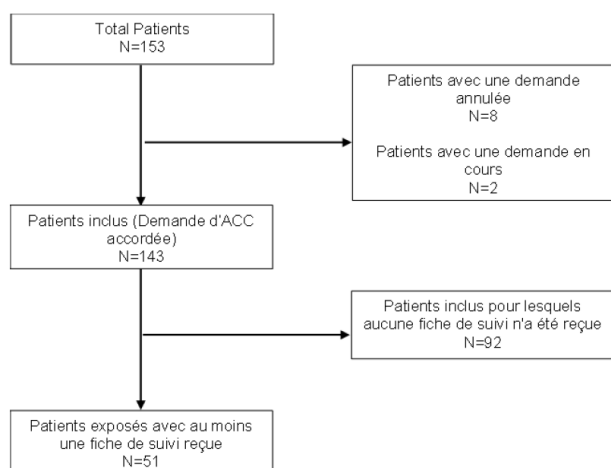


Figure 4 : Disposition des patients (période cumulée)

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Sur la période cumulée, compte tenu de la faible durée moyenne de suivi des patients exposés et du faible nombre de fiches de suivi et d'arrêt collectées, les données d'efficacité et de qualité de vie collectées ne peuvent pas être interprétées et mises en perspective avec l'étude pivot ROCKstar.

Tableau 1 : Fiches reçues et fiches attendues - Patients inclus (N=143) (Période cumulée)

Fiches	Nb réel de fiches reçues	Nb théorique de fiches attendues	Nb réel par rapport Nb théorique
Fiche d'initiation du traitement	143	143	100%
Fiche de suivi N°1 (M3)	47	110	42.7%
Fiche de suivi N°2 (M6)	19	80	23.8%
Fiche de suivi N°3 (M9)	7	57	12.3%
Fiche de suivi N°4 (M12)	5	34	14.7%
Fiche de suivi N°5 (M15)	1	1	100%

Résultats de pharmacovigilance

Concernant les données de pharmacovigilance (PV) de la période cumulée, 18 cas de PV ont été rapportés dont 13 cas avec des situations particulières et 7 cas avec des effets indésirables. Parmi les 7 cas décrivant des effets indésirables, 4 d'entre eux étaient graves.

Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme liés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital ou un décès.

Parmi les 20 effets indésirables rapportés, 1 a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement, 11 (dans 2 cas PV) ont été à l'origine d'une réduction de dose de REZUROCK et 2 (dans 2 cas PV) ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement.

Tableau 2 : Nombre de cas PV rapportés dans l'AC sur la période cumulée

	Nombre total de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV total	32	32
Nombre de cas PV reliés ¹	12	12
Nombre de cas PV graves (quelle que soit la relation causale)	17	17
Dont nombre de cas PV graves reliés ¹	9	9
Nombre de décès (quelle que soit la relation causale)	10	10
Dont nombre de décès reliés	3	3
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ²	5	5

1 les cas de situations particulières sans effet indésirable (relié) ne sont pas comptabilisés
2 arrêt définitif du traitement

Sur la période cumulée :

- 1 EI rapporté a été à l'origine d'une interruption temporaire de traitement dans un cas,
- 11 EIs ont été à l'origine d'une réduction de dose dans 2 cas,
- 10 EIs ont été à l'origine d'un arrêt définitif de traitement dans 5 cas,
- 10 cas ont été rapportés avec évolution fatale : 3 cas comportaient des effets indésirables considérés comme reliés au traitement et 7 cas comportaient des événements indésirables non reliés au traitement,
- Aucun cas ne comportait d'effets indésirables (donc considérés comme reliés au traitement) ayant entraîné une mise en jeu du pronostic vital,
- Aucun cas d'exposition avec et sans effet indésirable pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été rapporté.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié ou n'était en cours pour la spécialité REZUROCK au cours de la période couverte par ce troisième rapport de synthèse.

Aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par ce troisième rapport de synthèse.

Données issues de la littérature

Une étude rétrospective¹⁵ a récemment été publiée incluant 68 patients ayant eu d'un usage compassionnel entre avril 2022 et septembre 2024. Les données des patients ont été extraites du registre EBMT (European Blood and Marrow Transplantation).

La durée médiane de suivi à partir de l'initiation du belumosudil était de 337 jours (extrêmes : 11–830). La majorité des patients étaient de sexe masculin (n = 46, 67 %). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (alloHCT) avait été réalisée dans le contexte d'une hémopathie maligne, principalement une leucémie aiguë (n = 34, 50 %), un lymphome non hodgkinien (n = 10, 15 %), un néoplasme

¹⁵ Michonneau D,et al. Efficacy and safety of belumosudil for treatment of cGVHD: multicenter retrospective analysis of the French cohort of the compassionate use program, on behalf of the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Bone Marrow Transplant. 2025 Apr 1. doi: 10.1038/s41409-025-02554-w. Epub ahead of print. PMID: 40169928.

myéloprolifératif (n = 8, 12 %) ou un syndrome myélodysplasique (n = 7, 10 %). Un conditionnement à intensité réduite avait été utilisé chez 63 % des patients.

Au moment de l'instauration du traitement par bélumosudil, 82 % des patients (n = 56) présentaient une GVHD chronique sévère, avec une médiane de 3 organes atteints (intervalle : 1–5), les plus fréquemment concernés étant la peau, la muqueuse buccale, les yeux et les poumons. Chez 66 % des patients, la posologie de 200 mg deux fois par jour a été utilisée en raison d'une co-administration avec des inhibiteurs de la pompe à protons.

Au total, 27 patients ont interrompu le traitement, principalement en raison d'une maladie stable ou évolutive (n = 12, 44,5 %). Le délai médian avant progression ou initiation d'une nouvelle ligne thérapeutique était de 140 jours (22–506 jours). La durée médiane d'exposition au traitement était de 251 jours. Le meilleur taux de réponse globale (ORR) observé était de 57,3 %, incluant 14,7 % de rémissions complètes (CR) et 42,6 % de réponses partielles (PR). Les taux de réponse globale à 3 et 6 mois étaient respectivement de 47 % et 45,6 %.

La médiane de survie sans échec (failure-free survival, FFS) n'a pas été atteinte, avec des taux estimés à 89,1 % à 6 mois et 80,4 % à 12 mois. Neuf patients sont décédés, principalement des suites de la GVHD (n = 5). Enfin, dix effets indésirables liés au traitement ont été rapportés, entraînant un arrêt thérapeutique chez trois patients.

L'interprétation de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Ces données sont issues d'une étude de nature rétrospective avec des biais méthodologiques tels qu'un biais de confusion, biais de *reporting* des données, biais de sélection qui ne peuvent être exclus.
- De plus :
 - Compte tenu que le rapport de synthèse de d'accès compassionnel de REZUROCK (bélumosudil) sur la période du 26 septembre 2023 au 25 septembre 2024 inclue 79 patients dans le cadre de l'AC protocolisé ;
 - Et que cette étude observationnelle inclut un nombre plus faible de patients ayant eu d'un usage compassionnel (68 patients) sur une période plus large (entre avril 2022 et septembre 2024) que celui du rapport de synthèse ;

Un biais de sélection ne peut être exclu.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Dans l'indication évaluée

Selon le laboratoire, le plan de développement de REZUROCK sera renforcé par une étude en vie réelle en France sur la base des données de l'accès compassionnel (étude STARMANIA) dont les résultats sont attendus en Q1 2026. Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle évaluant l'efficacité du bélumosudil sur la base des dossiers médicaux des patients de l'accès compassionnel en comparaison à une cohorte historique de patients traités par le BAT au sein des mêmes centres.

A noter qu'une étude de phase III est en cours de recrutement (étude ROCKnrol-1) visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Bélumosudil en association avec des corticostéroïdes par rapport à un placebo en association avec des corticostéroïdes chez des participants âgés d'au moins 12 ans ayant une maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD) nouvellement diagnostiquée.

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SchoolROCK (DFI17893)	Etude ouverte de phase I/II multicentrique examinant l'utilisation de bélumosudil chez les enfants âgés de 1 à moins de 18 ans nécessitant un traitement systémique pour une cGVHD modérée à sévère après avoir reçu au moins deux lignes de thérapie systémique antérieure.	Non renseignée

Dans une autre indication

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ROCKnrol-1 (NCT06143891)	Étude de phase III randomisée, en double aveugle, multicentrique, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Bélumosudil en association avec des corticostéroïdes par rapport à un placebo en association avec des corticostéroïdes chez des participants âgés d'au moins 12 ans ayant une maladie chronique du greffon contre l'hôte (cGVHD) nouvellement diagnostiquée.	Novembre 2026
RockAspire (NCT06082037)	Étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, suivie de prolongations ouvertes, visant à évaluer l'efficacité du bélumosudil oral chez des participants adultes ayant un dysfonctionnement chronique de l'allogreffe pulmonaire (CLAD) après une transplantation pulmonaire bilatérale.	Septembre 2026

Le laboratoire a indiqué que le comité indépendant de surveillance (DMC) a recommandé l'arrêt de l'étude ROCKnrol-1 suite à l'analyse de futilité pré-spécifiée. Aucun signal de sécurité majeur n'a été identifié. La décision d'arrêt de cette étude a été validée par le laboratoire.

Cette étude était prévue comme Obligation Spécifique pour la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché Conditionnelle en cours d'évaluation auprès de l'EMA pour l'indication en 3ème ligne de traitement (objet de la présente demande d'accès précoce).

4. Discussion

La demande d'accès précoce pré-AMM de REZUROCK (bélumosudil) dans le traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique repose principalement sur :

- L'étude ROCKstar (KD025-213), de phase II non comparative, multicentrique, randomisée, en ouvert. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bélumosudil, à la posologie de 200 mg 1 fois / jour et de 200 mg 2 fois / jour, chez des patients ayant une GvHD chronique précédemment traités par au moins 2 lignes et un maximum de 5 lignes de traitement systémique.
- ROCKreal (AA_00117) ayant pour objectif de comparer en vie réelle l'efficacité du bélumosudil par rapport à la meilleure option de traitement de la GvHD chronique chez des patients âgés de 12 ans et plus en échec de 2 à 5 lignes de traitement systémique et comportant une évaluation de la transposabilité en pratique clinique du bénéfice clinique de REZUROCK (bélumosudil) dans la population européenne.

Il est à noter que depuis le 13 mars 2022, REZUROCK (bélumosudil) est utilisé dans un contexte d'accès compassionnel (AC), pour le traitement des patients adultes et des enfants âgés de 12 ans et plus atteints d'une GvHD chronique après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement

systémique. Le laboratoire a fourni les données recueillies dans d'accès compassionnel (AC) sur la période du 26 septembre 2023 au 25 septembre 2024.

Au total, au moment de l'analyse principale, REZUROCK (bélumosudil), après un suivi médian de 7,9 mois (min-max : 0,6 – 15,7), l'ORR, selon les critères NIH 2014, a été de 72,7 % (48/66 patients) (IC95% : [60,4 ; 83,0]) dans le groupe A. A noter qu'à la date de l'analyse, 3 patients (2 %) ont eu une réponse complète et 45 patients (68 %) ont eu une réponse partielle, la durée de réponse médiane (min-max) des 48 patients répondeurs a été de 21,1 semaines (9,4 – Non Atteinte) ;

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

La portée des résultats présentés dans la partie « 3) Synthèse des données » est limitée par les points suivants :

Validité interne

Concernant l'étude pivotale ROCKstar :

- le schéma non comparatif de cette étude ne permet qu'une estimation non causale de l'effet de REZUROCK (bélumosudil) +/- association avec d'autres traitements à même visée thérapeutique et non de son efficacité relative par rapport aux alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo ou à l'évolution naturelle de la maladie ;
 - ni d'isoler l'effet de l'administration du REZUROCK (bélumosudil) sur les réponses observées au regard du profil des patients à l'inclusion qui étaient susceptibles d'avoir eu une modification de leur traitement systémique au moins 2 semaines avant l'inclusion
 - par ailleurs :
- le choix d'un seuil de 30 % pour le taux de réponse globale en tant que point de référence initial (hypothèse H0 du critère de jugement principal) est peu justifié, notamment au regard de l'évolution naturelle de la maladie (avis d'expert) ;
- l'étude a été réalisée en ouvert, ce qui peut introduire un biais de mesure en particulier pour des critères subjectifs tels que les critères d'évaluation de réponse se basant sur le consensus du *National Institutes of Health*¹⁰ ;
 - l'absence de démonstration robuste d'effet sur la survie globale dans une situation clinique pouvant engager le pronostic vital ;
 - l'absence de données relatives à la qualité de vie des patients ;
 - l'absence de comparaison directe avec les alternatives disponibles, telles que le meilleur traitement alternatif (BAT : best available therapy), alors qu'une telle comparaison était envisageable. Le laboratoire indique qu'une étude comparative n'a pas pu être réalisée en raison de difficultés de recrutement. Toutefois, il convient de souligner que le nombre élevé de patients inclus dans le programme d'accès compassionnel en Europe (963 patients à ce jour) semble contredire cet argument ;
 - les données de tolérance sont limitées en termes de durée de suivi avec une médiane de 29,7 mois dans l'étude ROCKstar ; de plus le profil de tolérance est notamment marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %) ;
 - compte tenu de la nature de ce nouveau mécanisme d'action, des risques importants potentiels identifiés dans le cadre du PGR (ie : lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, malignité (tumeur secondaire et rechute de la tumeur maligne sous-jacente), des données de tolérance au plus long court sont nécessaires.

Concernant l'étude ROCKreal :

L'estimation de l'effet du bélumosudil par rapport à la meilleure option thérapeutique en « vie réelle » a reposé sur une analyse visant à simuler un essai randomisé à partir de données de dossiers médicaux américains, en utilisant une méthode incluant de nombreuses covariables. La taille de l'effet du traitement est modeste, avec une différence de proportion de réponses estimée à 11,9 %, avec un intervalle de confiance à 95 % très large allant de 0,7 % à 100 %, traduisant une très grande imprécision.

A noter que les estimations utilisant des méthodes d'interférence causale n'ont une interprétation causale valide que lorsque les hypothèses sous-jacentes sont respectées. La portée de ces résultats est ainsi limitée par les points suivants,

- L'hypothèse de positivité qui est incertaine en raison d'un déséquilibre dans les distributions des scores de propension entre les deux groupes, avec notamment un certain manque de chevauchement dans les extrémités des distributions ;
- L'impossibilité de s'assurer de l'absence de biais de confusion résiduel, compte tenu :
 - du risque de différences de prise en charge car les patients traités par bélumosudil sont plus récents que ceux sous traitement standard ;
 - d'une méthode de sélection des variables de confusion non détaillée, pour s'assurer de l'inclusion des facteurs de confusion reconnus, et non de variables instrumentales ;
 - du nombre important de données manquantes (score de Karnofsky et score ECOG), avec imputation simple
- De plus, la transposition de l'estimation de l'effet sur les données européennes est cependant discutable, dans la mesure où :
 - il existe des différences entre les populations américaine et européenne notamment sur l'âge (âge médian : 57,6 versus 52,6 ans), la médiane du nombre d'organe touché (3 versus 2) et les types d'organes touchés par la GvHD ;
 - la définition du critère d'ORR diffère de celle de l'étude pivotale ROCKSTAR, en effet ce critère intègre une stabilité aux réponses ;
 - avec les mêmes interrogations sur le respect des hypothèses sous-jacentes à l'utilisation de la méthode TMLE.

Au regard de ces limites, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Validité externe

- En raison de la variabilité des organes potentiellement atteints chez chaque patient ayant une GvHDc et de l'hétérogénéité attendue des manifestations cliniques selon l'organe touché, les effectifs par organe(s) restent limités, d'autant plus dans une étude de phase II. Cette faible représentativité rend difficile la généralisation des résultats à l'ensemble de la population de patients de l'indication.
- De plus, la transposabilité de la population d'analyse de l'étude ROCKstar à celle de la présente demande d'accès précoce (deux lignes antérieures de traitement systémique) est discutable du fait que seulement 30 % des patients du groupe A aient reçu du ruxolitinib qui est le traitement standard de 2^{ème} ligne en France.
- Le faible nombre de patients adolescents âgés de 12 à 18 ans inclus (2 adolescents dans l'étude Rockstar à la posologie recommandée) ne permettant pas d'assurer la transposabilité des résultats des études cliniques dans cette catégorie d'âge, à noter qu'une étude ouverte de phase I/II examinant l'utilisation de bélumosudil chez les enfants âgés de 1 à moins de 18 ans nécessitant un traitement systémique pour une GvHDc modérée à sévère après avoir reçu au moins deux lignes de thérapie systémique antérieure est en cours. Selon le RCP, sur la base des prédictions du modèle PK, l'efficacité et la sécurité devraient être similaires chez les patients adolescents et adultes.

- Des données issues de l'accès compassionnel en France ne peuvent être interprétées notamment au regard de la faible durée moyenne de suivi des patients exposés et du faible nombre de fiches de suivi et d'arrêt collectées.

Il convient de rappeler qu'au cours de l'étude clinique (ROCKstar), le bélumosudil a été ajouté à l'utilisation continue des traitements standards de la GvHD chronique tels que les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine (CNI, cyclosporine ou tacrolimus), le sirolimus, la photophérèse extracorporelle (PEC) et que l'administration concomitante de bélumosudil et de médicaments substrats du CYP3A4 (par exemple le tacrolimus) ou substrats à la fois de la P-gp et du CYP3A4 (par exemple, le sirolimus) peut entraîner une augmentation significative de leurs concentrations. Une surveillance thérapeutique étroite est recommandée jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre.

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de REZUROCK (bélumosudil) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare, grave et invalidante dès lors que la GvHD chronique engage le pronostic vital et altère la qualité de vie des patients. La GvHD chronique se distingue de la GvHD aiguë par des manifestations cliniques qui peuvent atteindre de nombreux organes (peau, phanères, œil, bouche, organes génitaux, tube digestif, foie, poumon, système musculosquelettique, moelle osseuse, système immunitaire). Il s'agit d'une des principales causes de décès tardif après allogreffe. En France, 1 857 patients ont reçu une allogreffe de CSH en 2020 et la proportion de GvHD chronique survient chez 30 à 50 % des patients dans le décours de l'allogreffe et contribue de manière considérable à la morbi-mortalité non liée à la rechute.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

Il existe des alternatives thérapeutiques (ibrutinib, rituximab, pentostatine, certains immunosuppresseurs ou inhibiteurs de la tyrosine kinase, la photophorèse extracorporelle (ECP), etc.) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France. Ces alternatives ne peuvent pas être qualifiées de traitements appropriés, étant donné que leur efficacité repose sur de faibles niveaux de preuve.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée, en l'absence de données comparatives étayant l'apport thérapeutique de REZUROCK (bélumosudil) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents disponibles ou à l'effet placebo.

En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, au regard du profil de tolérance marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %), des risques importants potentiels identifiés dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR), et d'une efficacité mal établie par rapport à celle des alternatives thérapeutiques existantes, bien que jugées non appropriées.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

REZUROCK, 200 mg (bélumosudil), comprimés pelliculés dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car il ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients :

- le schéma non comparatif de l'étude ROCKstar ne permet pas d'estimer l'apport de REZUROCK (bélumosudil) seul ou en association, que ce soit par rapport aux autres alternatives thérapeutiques disponibles, à l'effet placebo, ou encore à l'évolution naturelle de la maladie ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'étude de comparaison indirecte (ROCKreal) compte tenu des limites méthodologiques décrites dans la partie « 4) Discussion » dans ce présent avis,
- le profil de tolérance est marqué par un nombre important de malades avec au moins un EI de grade ≥ 3 (67,5 %) ou un EI grave (46,8 %) et des risques importants potentiels ont été identifiés le PGR (ig : lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, malignité (tumeur secondaire, rechute de la tumeur maligne sous-jacente) ;
- l'étude de phase III randomisée (ROCKnrol-1) comparative en 1ère ligne de la GvHDc, présente dans le plan de développement du laboratoire, a été arrêtée pour manque d'efficacité de l'association REZUROCK (bélumosudil) + corticothérapie versus Placebo + corticothérapie ;
- il ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où aucune étude de supériorité versus un comparateur cliniquement pertinent évaluant REZUROCK (bélumosudil) en 3^{ème} ligne de traitement n'est prévue,
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de REZUROCK (bélumosudil) dans l'indication « Traitement des patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg atteints d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHD chronique) après l'échec d'au moins deux lignes antérieures de traitement systémique ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.