



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Rezurock

Parere favorevole per il trattamento della malattia cronica del
trapianto contro l'ospite

Autore: Chiara Pavanello

Revisore: Rossana Roncato

Febbraio 2026

Dopo rivalutazione del parere negativo espresso nella seduta di ottobre 2025, il 30 gennaio 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha espresso parere positivo in merito al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Rezurock (belumosudil), per il trattamento della malattia cronica del trapianto contro l'ospite (*chronic Graft-versus-Host Disease*, cGVHD) dopo un trapianto di cellule staminali, in pazienti in ultima linea a partire dai 12 anni di età e peso di almeno 40 kg.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Rezurock (belumosudil) è un inibitore selettivo della chinasi associata a Rho con struttura *coiled-coil* (ROCK), un enzima implicato nella regolazione delle risposte immunitarie e dei processi fibrotici. Belumosudil agisce inibendo entrambe le isoforme ROCK2 e ROCK1, con una maggiore affinità per ROCK2. L'inibizione di ROCK2 determina una riduzione delle risposte infiammatorie mediate dalle cellule T, attraverso la modulazione della fosforilazione di STAT3 e STAT5, con conseguente riequilibrio tra linfociti Th17 e cellule T regolatorie (Treg). Tale modulazione contribuisce a limitare l'attivazione immunitaria aberrante tipica della cGVHD. Inoltre, il farmaco ha mostrato attività antifibrotica mediante l'inibizione di segnali pro-fibrotici e la riduzione della produzione di mediatori della fibrosi tissutale.

Il farmaco è stato sviluppato per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti (≥ 12 anni, peso ≥ 40 kg) con cGVHD refrattaria o intollerante ad almeno due linee di terapia sistemica, indicazione per la quale ha ottenuto la designazione di farmaco orfano dall'Agenzia europea nel 2019 e l'approvazione dall'Agenzia statunitense nel 2021.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La cGVHD rappresenta una grave complicanza immuno-mediata del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, causata dall'attacco dei linfociti del donatore contro i tessuti dell'ospite, con conseguente infiammazione e fibrosi a carico di diversi organi, tra cui cute, fegato, polmoni e tratto gastrointestinale. L'incidenza varia tra il 30% e il 50%, in funzione del tipo di profilassi e della fonte cellulare utilizzata. Insorge generalmente dopo i primi 100 giorni dal trapianto e presenta un coinvolgimento multisistemico, spesso con interessamento simultaneo di almeno tre organi. Dal punto di vista clinico, può assumere caratteristiche simili ad alcune patologie autoimmuni fibrosanti, quali la sclerodermia, la cirrosi biliare o la bronchiolite obliterante. Il trattamento mira al controllo della risposta immunitaria e alla prevenzione del danno d'organo, richiedendo spesso una terapia immunosoppressiva prolungata, in media per 2–3 anni, con conseguenze sulla qualità di vita e sullo stato funzionale dei pazienti nel lungo termine.

Le opzioni terapeutiche per la profilassi e il trattamento della cGVHD includono corticosteroidi e immunosoppressori come ciclosporina, micofenolato mofetile o tacrolimus. Tuttavia, la risposta è spesso incompleta o transitoria. In seconda linea, ruxolitinib, inibitore di JAK1/2 approvato dall'EMA, ha dimostrato un tasso di risposta globale di circa il 50%. Un'altra opzione è rappresentata da ibrutinib, inibitore della tirosin-chinasi di Bruton (BTK) approvato dalla FDA ma non dall'EMA, la cui efficacia appare simile ma con un profilo di sicurezza meno favorevole. Più recentemente, axatilimab, inibitore del recettore del fattore stimolante delle colonie 1 (CSF1-R), è stato approvato dalla FDA come terapia di terza linea, sebbene il suo impiego clinico rimanga al momento limitato. In Italia sono, inoltre, disponibili alcune opzioni terapeutiche rimborsate ai sensi della L.648/96 come farmaci di uso consolidato, tra cui il rituximab e l'immunoglobulina di coniglio per la GVHD acuta o cronica steroide-resistente.

Nonostante i progressi, la gestione della cGVHD rimane complessa: a cinque anni dalla diagnosi, solo circa un terzo dei pazienti risulta libero da terapia immunosoppressiva, in vita e senza recidiva di malattia.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'efficacia di Rezurock è stata valutata nello studio di fase II ROCKstar, multicentrico, in aperto e randomizzato, che ha arruolato 156 pazienti adulti con cGVHD refrattaria o intollerante ad almeno due linee di terapia sistemica. I partecipanti sono stati assegnati a ricevere belumosudil 200 mg una volta al giorno (QD) o due volte al giorno (BID) fino a progressione o comparsa di tossicità inaccettabile. La popolazione presentava caratteristiche cliniche di elevata complessità: età mediana di 56 anni, forme severe di cGVHD nel 70% dei casi e coinvolgimento mediano di quattro organi. Circa la metà aveva già ricevuto più di tre linee terapeutiche precedenti, inclusi ruxolitinib (36%) e ibrutinib (35%). L'*endpoint primario* era il tasso di risposta globale (ORR), definito come miglioramento in almeno un organo senza peggioramento in altri secondo i criteri NIH 2014, ed è stato del 74% nel gruppo QD e del 77% nel gruppo BID, con risposte osservate in tutti i distretti d'organo, in particolare a livello cutaneo e gastrointestinale. La durata mediana della risposta è risultata di 54 settimane e la sopravvivenza libera da fallimento (*Failure-Free Survival*, FFS) mediana di 13,6 mesi. Più della metà dei pazienti ha riportato un miglioramento clinicamente significativo della qualità di vita.

Il profilo di sicurezza è apparso coerente con quello atteso in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, con eventi avversi principalmente di grado lieve o moderato (infezioni, astenia, ipertensione, alterazioni epatiche e sintomi gastrointestinali).

Il *follow-up* a tre anni su 152 pazienti ha confermato la stabilità delle risposte e la buona tollerabilità a lungo termine, con un quarto dei pazienti in grado di sospendere la terapia immunosoppressiva. Nonostante tali risultati, il CHMP aveva espresso in una prima valutazione un parere negativo, in particolare per le significative limitazioni metodologiche dello studio principale: l'assenza di un braccio di controllo, la possibilità di assumere terapie concomitanti e la mancanza di un confronto diretto con le opzioni terapeutiche approvate hanno reso difficile attribuire con certezza l'effetto osservato al farmaco in studio. Inoltre, uno studio in corso sul suo impiego in prima linea è stato interrotto precocemente per mancata evidenza di beneficio clinico, sollevando ulteriori dubbi sull'efficacia complessiva del medicinale.

Il CHMP ha successivamente raccomandato il rilascio di un'autorizzazione condizionata, alla luce delle limitate opzioni terapeutiche attualmente disponibili per i pazienti con cGVHD refrattaria. Al fine di confermare l'efficacia di Rezurock, l'azienda titolare dell'autorizzazione si è impegnata a condurre uno studio randomizzato controllato di conferma.

Bibliografia

1. [EMA. Rezorock](#)
2. Malard F, Mohty M. Updates in chronic graft-versus-host disease management. Am J Hematol. 2023 Oct;98(10):1637-1644. doi: 10.1002/ajh.27040. Epub 2023 Jul 22. PMID: 37483142
3. Cutler C, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood. 2021 Dec 2;138(22):2278-2289. doi: 10.1182/blood.2021012021. Erratum in: Blood. 2022 Mar 17;139(11):1772. doi: 10.1182/blood.2022015598. PMID: 34265047; PMCID: PMC8641099

4. Lee SJ., et al. Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease after 2 or More Prior Lines of Systemic Therapy: 3-Year Follow-up of the Rockstar Study. Transplantation and Cellular Therapy, 2024: S262-S263