

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belumosudil (REZUROCK®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aGvHD	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung (acute graft-versus-host disease)
APC	Antigen-präsentierende Zelle (antigen presenting cell)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl6	B-Zell-Lymphom 6
CD4	Cluster of differentiation 4
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (chronic graft-versus-host disease)
CSF-1	Colony-stimulating factor-1
CTGF	Connective tissue growth factor
EC	Europäische Kommission (European Commission)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	US Food and Drug Administration
Foxp3	Forkhead Box P3
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HLA	Human leukocyte antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
IL	Interleukin
IL-10	Interleukin-10
IL-17	Interleukin-17
IL-21	Interleukin-21
IRF4	Interferon regulatory factor 4
JAK2	Janus-assoziierte Kinase 2
JAK3	Janus-assoziierte Kinase 3
LPA	Lysophosphatidic acid
mg	Milligramm
MHC	Major histocompatibility complex
MRTF	Myocardin-related transcription factor
NK	Natürliche Killerzellen
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
PDGF- α	Platelet-derived growth factor α
PZN	Pharmazentralnummer
RAR-verwandter Orphanrezeptor	Retinoic acid-related orphan receptor
ROCK	Rho-associated coiled-coil containing kinases
ROCK1	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1
ROCK2	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2
ROR γ t	Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor γ
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
STAT5	Signal transducer and activator of transcription 5
Tfh	Follikuläre T-Helferzellen
TGF- β	Tumor growth factor β
Th17	T-17-Helferzellen
Treg	regulatorische T-Zellen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Abkürzung	Bedeutung
α -SMA	Alpha smooth muscle actin

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Belumosudil
Handelsname:	REZUROCK® 200 mg Filmtabletten
ATC-Code:	L04AA48
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
Nicht zutreffend	EU/1/26/2015/001	200 mg	28
02765988	EU/1/26/2015/002	200 mg	30
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Belumosudil (REZUROCK®) ist ein Immunmodulator in Form eines oral verfügbaren, selektiven Inhibitors der Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2), dessen Hemmung zur Herunterregulation der signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)-Phosphorylierung und in weiterer Folge zur verminderten Expression von T-17-Helferzellen-(Th17-)spezifischen Transkriptionsfaktoren führt. Zusätzlich wird die

Immunhomöostase über STAT5-abhängige Mechanismen ins Gleichgewicht gebracht (Cutler et al. 2021).

Rho-associated coiled-coil containing Protein Kinasen (ROCK) spielen eine zentrale Rolle bei der Kontrolle des Aufbaus des Aktin-Zytoskeletts und zellulärer Funktionen wie Proliferation, Adhäsion, Migration und Phagozytose (Itoh et al. 1999; Julian und Olson 2014; Olson und Sahai 2009; Riento und Ridley 2003). Die Aktivierung von ROCK2 durch profibrotische Faktoren, wie Lysophosphatäure und tumor growth factor β (TGF- β), bewirkt die Polymerisation von G-Actin in F-Actin. Die resultierende Freisetzung von Transkriptionsfaktoren führt zur vermehrten Expression profibrotischer Gene. Dies wiederum fördert die Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten sowie die Produktion von Kollagenen, wodurch diverse fibrotische Erkrankungen in Gang gesetzt werden können (Salhotra et al. 2023). Die pathophysiologische Rolle der ROCK, und in weiterer Folge deren Inhibition als therapeutischer Ansatz, werden daher besonders in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen (Hartmann et al. 2015), neurodegenerative Veränderungen (Lu et al. 2020), pulmonale Fibrosen (Knipe et al. 2015), und der Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) vermehrt diskutiert. Die chronische GvHD (cGvHD) ist eine systemische Erkrankung, die nach hämatopoetischer Stammzellentransplantation (HSZT) eintreten kann und mit hoher krankheitsbedingter Belastung einhergeht. Da sie nahezu jeden Gewebstyp befallen kann, ist die Behandlung komplex und die Lebensqualität der Patienten meist signifikant eingeschränkt. In der Indikation der cGvHD verhindert die Hemmung von ROCK2 durch Belumosudil die hier beschriebenen Prozesse und damit die Fibrosierung und Vernarbung des betroffenen Gewebes. Insbesondere die Wiederherstellung der T-Zell-Homöostase durch Hochregulation der regulatorischen T-Zellen (Tregs) ist maßgebend für die systemisch entzündungshemmende Wirkung von Belumosudil. In der ROCKstar-Studie konnte Belumosudil eine Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) von bis zu 77 % erreichen und zeigte sich wirksam in allen Subpopulationen und allen betroffenen Organgruppen (Cutler et al. 2021).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Belumosudil für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden. Die Wirksamkeit von Belumosudil wurde auf Basis der Studie KD025-213 (ROCKstar) (Cutler et al. 2021) unter anderem bereits durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) mit der Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet am 16.07.2021 anerkannt (FDA 2022).

Zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen der cGvHD

In der Pathophysiologie der cGvHD identifizieren die Immunzellen des transplantierten Spendergewebes die des Empfängers als körperfremd und starten einen immunmedierten Angriff auf das Empfängergewebe. Außerdem ist das Gewebe des Empfängers meist bereits vorgeschädigt, nicht nur durch die zugrundeliegende maligne Erkrankung selbst, sondern auch durch frühere Infektionen und Vorbehandlungen. Das Resultat ist eine vermehrte Produktion

proinflammatorischer Zytokine, welche die Aktivierung und Proliferation der Spender-Immunzellen fördern (Ferrara et al. 2009).

Der HSZT geht in den meisten Fällen eine sogenannte Konditionierung voraus, um das Immunsystem des Patienten auf die Transplantation vorzubereiten. Dies geschieht entweder durch eine Chemotherapie alleine oder in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung, mit dem Ziel, die Tumorlast zu verringern und das Immunsystem des Empfängers zu supprimieren (Bacigalupo et al. 2009). Dieses Schema schädigt aber auch gesundes Gewebe und bildet somit die Grundlage für die spätere Entzündungsreaktion der cGvHD, weshalb es im konzeptionellen 3-Phasen-Modell oft als Phase I der cGvHD-Pathophysiologie bezeichnet wird. Pathophysiologisch beschreibt dieses Modell eine kaskadenartige Abfolge mit früher Entzündung und Gewebeschädigung (Phase I), nachfolgender chronischer Entzündung und dysregulierter Immunität (Phase II) sowie aberranter Gewebereparatur und Fibrose (Phase III) (Flavin 2022). Klinisch ist das Erscheinungsbild jedoch häufig nicht strikt sequenziell, sondern überlappend, und fibroseassoziierte Prozesse können bereits parallel zu frühen Entzündungsprozessen einsetzen. Die Betrachtung von drei Phasen dient daher insbesondere der Veranschaulichung pathophysiologischer Grundprinzipien. Das Gewebe reagiert mit einer reaktiv verstärkten Ausschüttung inflammatorischer Zytokine, darunter insbesondere Interleukin-6 (IL-6). IL-6 gehört zu den stark proinflammatorischen Zytokinen, das zum einen die Differenzierung von B-Zellen (und damit die Produktion von Allo- und Autoantikörpern) fördert, zum anderen allgemein entzündliche Prozesse in Gang setzt, mitunter durch Aktivierung (Phosphorylierung) von STAT3 (Hill et al. 2021; Radojcic et al. 2010).

Ein wichtiger pathophysiologischer Aspekt der cGvHD ist die überschießende Interaktion zwischen Immunzellen von Spender und Empfänger, die im Modell der Phase II zugeordnet wird. Die Aktivierung und Differenzierung diverser T-Zell-Klassen, darunter zytotoxische und T-Helferzellen, führt zur Produktion von weiteren Interleukinen, welche die Immunreaktion ausbauen und amplifizieren. Diese Imbalance der T-Zell-Klassen wird getrieben durch einen relativen Mangel an Tregs, der in erster Linie aufgrund des in Phase I mitbeschädigten Thymusgewebes entsteht. Der Thymus ist zentral für die Reifung und Funktionsfähigkeit von T-Zellen. Darunter zählen auch Tregs, die unter physiologischen Bedingungen entscheidend zur Aufrechterhaltung der Immunhomöostase beitragen. Gemeinsam mit unzureichend regulierten zytotoxischen T-Zellen migrieren auch natürliche Killerzellen (NK) und Makrophagen zu ihren Zielorganen und verursachen dort erheblichen Gewebsschaden (Zeiser und Blazar 2017). Die unregulierten T-Helferzellen, darunter Th17-Zellen und folliculäre T-Helferzellen (Tfh), produzieren unter anderem IL-17 und IL-21, zwei der wichtigsten Zytokine in der Entstehung der cGvHD. Unter physiologischen Umständen stellen die Tregs ein anhaltendes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren her, unter anderem durch Einschränkung der Produktion und Ausbreitung dieser T-Helferzellen. Aufgrund der dysregulierten STAT-Signalwege kann die Immunhomöostase bei cGvHD nicht mehr ausreichend durch Tregs aufrechterhalten werden (Zanin-Zhorov und Blazar 2021).

IL-17 ist insbesondere für die Ausbreitung der Makrophagen zuständig und konnte in präklinischen und klinischen Studien sogar als Einfluss- und Prognosevariable der Pathologie

identifiziert werden (MacDonald et al. 2017). Die durch IL-6 initiierte STAT3-Signalkaskade verhindert die physiologische Wiederherstellung der Tregs und hält somit die Reaktivität zwischen Spender- und Empfängerzellen durchgehend aufrecht (Radojicic et al. 2010).

In den letzten Jahren wurde auch vermehrt die Rolle der Fibroblasten im Kontext der cGvHD beschrieben. Charakterisierend für die cGvHD ist die aberrante Gewebsreparatur, die in großflächiger, irreversibler Fibrosierung und Gewebsvernarbung resultiert und im pathophysiologischen Modell der Phase III entspricht. Die unter anderem durch Th17-Zellen aktivierten Makrophagen schütten große Mengen an TGF- β und platelet-derived growth factor α (PDGF- α) aus, wodurch Fibroblasten aktiviert werden. Diese Zellen wiederum produzieren Kollagene, extrazelluläre Matrix, sowie Biglycan, was Kollagenfasern verlinkt und somit zur Versteifung des Gewebes beiträgt. Dieser Zustand wird größtenteils durch die IL-17-Produktion von Th17-Zellen aufrechterhalten, die sich der immunregulatorischen Kontrolle entzogen haben (MacDonald et al. 2017; Zeiser und Blazar 2017).

Zusammenfassend kann die Behandlung der cGvHD an mehreren Stellen der beschriebenen pathophysiologischen Prozesse ansetzen (Saidu et al. 2020):

- Reduktion der zellulären Immunreaktion, darunter durch Regulation der T-Helferzellen
- Regulation der inflammatorischen Zytokine, darunter IL-6, IL-17 und IL-21
- Hemmung der Fibrosierung selbst

Wirkmechanismus von Belumosudil bei cGvHD

Belumosudil ist ein selektiver Inhibitor von ROCK2, mit einer 100-fach stärkeren Selektivität für ROCK2 über ROCK1 (Cutler et al. 2021). Belumosudil wirkt der Dysregulation des adaptiven Immunsystems, welches im Rahmen der cGvHD zur aberranten Gewebsreparatur und Fibrosierung führt, entgegen. Die Hemmung von ROCK2 durch Belumosudil hemmt in weiterer Folge die Phosphorylierung von STAT3, wodurch die pathologisch hochregulierten STAT3-Signalwege gehemmt und damit die Transkription und Expression von IL-17 und IL-21 stark herunterreguliert wird. Dies bewirkt eine verringerte Sekretion dieser Zytokine, deren Regulation auch im physiologischen Zustand ROCK2-abhängig ist und zum größten Teil in Th17-Zellen stattfindet (Zanin-Zhorov et al. 2014; Zanin-Zhorov und Blazar 2021).

Ein weiterer Wirkmechanismus von Belumosudil ist die STAT5-abhängige Regulation der Tregs. Während die aktivierte (phosphorylierte) STAT3-Kaskade proinflammatorisch wirkt, und daher von Belumosudil gehemmt wird, wirkt die STAT5-Kaskade physiologisch als negativer Regulator der dysregulierten T-Helferzellen, wird im Kontext der cGvHD aber pathologisch unterdrückt (Flynn et al. 2016). Die Hochregulierung von STAT5 und den damit verbundenen Signalwegen durch Belumosudil führt zu einer verstärkten Produktion von Tregs, welche somit wieder für eine physiologische Balance der T-Zellen sorgen können. Allen voran schränken die Tregs die Ausbreitung der dysregulierten T-Helferzellen, wie Th17 und Tfh, ein, die einen Grundpfeiler der cGvHD-Pathogenese darstellen (Zanin-Zhorov und Blazar 2021). Die ROCK-Proteinkinasen spielen außerdem eine wichtige Rolle im Rahmen TGF- β -mediierter Signalwege, die stark profibrotische Prozesse anleiten und Fibroblasten aktivieren (Knipe et al. 2015). Durch die Gabe von Belumosudil werden allen hier beschriebenen

proinflammatorischen und profibrotischen Prozessen, sowie in weiterer Folge der sonst unaufhaltsamen Gewebsvernarbung entgegengewirkt. Somit kann bei einem signifikanten Anteil der Patienten, unabhängig von Lokalisationen und Manifestationen der Erkrankung, die cGvHD-Symptomatik, der Allgemeinzustand und die Lebensqualität verbessert werden (Zanin-Zhorov und Blazar 2021). Eine grafische Darstellung des Wirkmechanismus ist der Publikation von Zanin-Zhorov und Blazar (2021) zu entnehmen.

Fazit

Angesichts der enormen systemischen Krankheitslast bei cGvHD und der daraus resultierenden komplexen, meist unzufriedenstellenden Behandlung, besteht ein erheblicher Bedarf an einer wirksamen und sicheren Therapieoption, welche die entartete Immunreaktion regulieren, Symptome deutlich lindern und die Lebensqualität der Betroffenen wiederherstellen kann. Belumosudil ist ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor von ROCK2, der durch Regulierung der STAT3- und STAT5-Signalwege die Fibrosierung des betroffenen Gewebes verhindern und deutlich verbessern kann. Im Gegensatz zu immunsuppressiven Wirkstoffen wirkt Belumosudil als Immunmodulator nicht durch Unterdrückung des Immunsystems, sondern durch die Wiederherstellung der entarteten Immunhomöostase (Cutler et al. 2021). Durch die Herunterregulierung einer Vielzahl an proinflammatorischen Zytokinen, darunter insbesondere IL-17 und IL-21, sowie der Hochregulierung regulatorischer T-Zellen, wird die aberrante Gewebsreparatur durch aktivierte Fibroblasten und Kollagene gehemmt und die krankheitsdefinierende Symptomatik der Gewebsvernarbung gestoppt (Zeiser und Blazar 2017).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
REZUROCK wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	ja	24.03.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung Quelle: Europäische Kommission 2026			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Summary of Product Characteristics (SmPC) zu REZUROCK® 200 mg Filmtabletten mit dem Stand 03/2026 entnommen. Die Zulassung von REZUROCK® im europäischen Wirtschaftsraum erfolgte im Rahmen eines zentralen Verfahrens. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen von REZUROCK® wurde am 24.03.2026 erteilt (Europäische Kommission 2026).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der SmPC zu REZUROCK® sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zum Wirkmechanismus von REZUROCK® sind aus der entsprechenden SmPC und dem European Public Assessment Report (EPAR) sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Handsuche entnommen. Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. 2009. *Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009; 15 (12): 1628–1633. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>.
2. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. 2021. *Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study*. Blood. 2021; 138 (22): 2278–2289. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
3. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 24.03.2026 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "REZUROCK - Belumosudil" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260324169023/dec_169023_de.pdf.
4. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, et al. 2009. *Graft-versus-host disease*. Lancet (London, England). 2009; 373 (9674): 1550–1561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3).
5. Flavin B 2022. *Chronic graft-vs-host disease: Current understanding of disease and treatment landscape*. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2022; 28 (12-b Suppl): S2-S12. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.12-b.s1>.
6. Flynn R, Paz K, Du J, et al. 2016. *Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism*. Blood. 2016; 127 (17): 2144–2154. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-678706>.
7. Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S 2015. *The Function of Rho-Associated Kinases ROCK1 and ROCK2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease*. Frontiers in pharmacology. 2015; 6 (276): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00276>.
8. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. 2021. *Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology*. Annual review of immunology. 2021; 39 (k.A.): 19–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227>.
9. Itoh K, Yoshioka K, Akedo H, et al. 1999. *An essential part for Rho-associated kinase in the transcellular invasion of tumor cells*. Nature medicine. 1999; 5 (2): 221–225. <https://doi.org/10.1038/5587>.
10. Julian L, Olson MF 2014. *Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions*. Small GTPases. 2014; 5 (e29846): 1-12. <https://doi.org/10.4161/sgtp.29846>.
11. Knipe RS, Tager AM, Liao JK 2015. *The Rho kinases: critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis*. Pharmacological reviews. 2015; 67 (1): 103–117. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009381>.
12. Lu W, Wen J, Chen Z 2020. *Distinct Roles of ROCK1 and ROCK2 on the Cerebral Ischemia Injury and Subsequently Neurodegenerative Changes*. Pharmacology. 2020; 105 (1-2): 3–8. <https://doi.org/10.1159/000502914>.
13. MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR 2017. *Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies*. Blood. 2017; 129 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-686618>.

14. Olson MF, Sahai E 2009. *The actin cytoskeleton in cancer cell motility*. Clinical & experimental metastasis. 2009; 26 (4): 273–287. <https://doi.org/10.1007/s10585-008-9174-2>.
15. Radojcic V, Pletneva MA, Yen H-R, et al. 2010. *STAT3 signaling in CD4+ T cells is critical for the pathogenesis of chronic sclerodermatous graft-versus-host disease in a murine model*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2010; 184 (2): 764–774. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903006>.
16. Riento K, Ridley AJ 2003. *Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour*. Nature reviews. Molecular cell biology. 2003; 4 (6): 446–456. <https://doi.org/10.1038/nrm1128>.
17. Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, et al. 2020. *New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions*. Frontiers in immunology. 2020; 11 (578314): 1–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578314>.
18. Salhotra A, Sandhu K, O'Hearn J, et al. 2023. *A critical review of belumosudil in adult and pediatric patients with chronic graft-versus-host disease*. Expert Review of Clinical Immunology. 2023; 19 (3): 241–251. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2152330>.
19. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *FDA approves belumosudil for chronic graft-versus-host disease*; Stand: 02.01.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 28.04.2026]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belumosudil-chronic-graft-versus-host-disease>.
20. Zanin-Zhorov A, Blazar BR 2021. *ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease*. Clinical immunology (Orlando, Fla.). 2021; 230 (108823): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.
21. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, et al. 2014. *Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014; 111 (47): 16814–16819. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414189111>.
22. Zeiser R, Blazar BR 2017. *Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets*. The New England journal of medicine. 2017; 377 (26): 2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703472>.