

Direction Europe et Innovation  
Pôle accès précoces et compassionnels  
CIS : 6 012 800 8

Saint-Denis, 08/07/2025

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

**REZUROCK 200 mg, comprimés pelliculés**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15 janvier 2025, complétée le 16 avril 2025, le 20 juin 2025

Nom du demandeur : Sanofi Winthrop Industrie

Dénomination du médicament : REZUROCK 200 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : belumosudil

Indication thérapeutique revendiquée : 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.

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament REZUROCK, 200 mg comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique : « 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. »**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Vincent Gazin

Directeur Europe et Innovation par intérim

**Annexe 1 :** motivation scientifique de l'avis de l'ANSM  
**Pièces jointes :** RCP, étiquetage, notice

## **Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM**

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité REZUROCK fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée et est en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans une indication identique à celle de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

### **- Au plan de la qualité pharmaceutique :**

La qualité du médicament mis à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans le dossier de demande d'AMM. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique de ce médicament n'a pas été réévaluée et est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfique/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

### **- Au plan toxicologique et préclinique :**

Sur la base des données non cliniques disponibles, les résultats issus des études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques sont jugés globalement satisfaisants pour soutenir la demande d'autorisation d'accès précoce du belumosudil dans l'indication considérée.

Les études pharmacodynamiques menées in vivo ont mis en évidence une inhibition sélective de ROCK2, mécanisme d'action pertinent au regard de la physiopathologie de la cGVHD. Les effets démontrés incluent une activité immunomodulatrice et antifibrotique, confirmée dans plusieurs modèles murins représentatifs de la maladie, incluant des modèles de cGVHD pulmonaire et sclérodermique, ainsi que dans des modèles complémentaires d'auto-immunité.

Le profil pharmacocinétique a été bien caractérisé dans plusieurs espèces, sans signaux d'alerte majeurs. L'absorption est rapide, la distribution compatible avec l'effet recherché, et l'élimination majoritairement fécale. Le métabolisme est bien documenté, impliquant notamment les CYP3A4/5, CYP2C8 et UGT1A1, et les principaux métabolites ont été identifiés et étudiés.

Sur le plan toxicologique, les données issues des études à doses répétées chez le rat et le chien permettent une caractérisation adéquate du profil de sécurité du médicament. Les effets observés (perte de poids, effets hépatiques, rénaux et sur la fertilité mâle) sont bien documentés, dose-dépendants et pour la plupart réversibles, à l'exception de certaines atteintes testiculaires à haute dose. L'absence de données non cliniques sur la grossesse et l'allaitement, ainsi que les signaux de toxicité embryotoxique identifiés, ont été dûment pris en compte et le RCP a été mis à jour. Aucun signal de génotoxicité n'a été identifié. Le risque de phototoxicité a été mis en évidence in vitro, mais reste gérable dans le cadre d'un usage contrôlé.

### **- Au plan clinique :**

Les données déposées à l'appui de cette demande d'accès précoce reposent principalement sur les résultats d'une étude KD025-213 de phase II non comparative, en ouvert, randomisée, multicentrique conduite aux USA visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du belumosudil chez des sujets atteints de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique après au moins deux lignes de traitement systémique. Les sujets éligibles ont été randomisés dans les bras de traitement : belumosudil 200 mg une fois par jour (bras A) ou belumosudil 200 mg deux fois par jour (bras B), selon un ratio de 1:1. Le bras A comprenait 77 adultes et 2 adolescents âgés de 12 et 13 ans, et le bras B 75 adultes et 1 adolescent. Par conséquent, l'étude pivot est un essai à bras unique.

Les résultats présentés proviennent des patients traités dans le bras A qui correspond à la posologie recommandée dans le cadre de l'accès précoce à savoir un comprimé par jour jusqu'à progression cliniquement significative de la GvHD chronique.

Parmi les patients adultes inclus dans le bras 200 mg une fois par jour, l'âge médian était de 53 ans (de 21 à 77 ans). La majorité (67 %) des patients présentait une GVHD chronique sévère et 81 % des patients étaient réfractaires à leur dernier traitement systémique avant l'inclusion dans l'étude. Les organes impliqués à l'inclusion étaient la peau (82 %), les articulations/fascia (77 %), les yeux (73 %), les poumons (35 %), la bouche (53 %), l'œsophage (30 %), le tractus gastro-intestinal supérieur (18 %), le tractus gastro-intestinal inférieur (9 %) et le foie (13 %). 52 % des patients présentaient au moins quatre organes impliqués. Les traitements systémiques concomitants les plus fréquemment utilisés par les patients au Jour 1 du Cycle 1 dans l'étude KD025-213 étaient les corticostéroïdes, les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine), le sirolimus, le mycophenolate mofetil (MMF) et la photophérese extracorporelle (PEC). La médiane de lignes de traitements antérieurs était de 3 (intervalle 2-6).

A la date du recueil de données du 1<sup>er</sup> septembre 2022, dans la population adulte, le taux de réponse global qui était le critère de jugement principal était de 74.0% (95% IC 62.8- 83.4). Quatre patients (soit 5.1%) ont présenté une réponse complète et 53 patients soit 67.9% ont présenté une réponse partielle. En ce qui concerne les critères de jugement secondaire, une proportion significative de patients était répondeur à 6 et 12 mois (44 % et 27 %, respectivement).

Les réponses étaient durables, la durée médiane de réponse (DDR) primaire définie comme le délai entre la première documentation de la réponse et la première documentation de la détérioration par rapport à la meilleure réponse étant de 23,9 semaines (IC95% 11.43-50.43) et la DDR tertiaire (délai de début du traitement par un nouvel immunosuppresseur systémique) de 101,1 semaines (IC95% 64.29-NR). Dans la majorité des cas, la réponse a été rapportée sur la base d'une amélioration de deux organes ou plus. Ces résultats sont considérés comme cliniquement pertinents dans une population de patients atteints de GVHD chronique traités par au moins deux lignes de traitement antérieures.

Bien qu'une étude à un seul bras puisse être considérée comme acceptable dans une population ayant épuisé toutes les options thérapeutiques disponibles, la difficulté de ce dossier a résidé dans le fait d'isoler l'effet du médicament dans l'étude KD025-213. En effet, compte tenu de l'utilisation concomitante d'autres traitements anti-GvHD (pratique clinique dans cette indication) et de l'absence de groupe témoin, la contribution absolue du bélumosudil au résultat du traitement a pu être estimée grâce à des analyses montrant que les réponses observées n'étaient liées ni à un ou plusieurs médicaments concomitants spécifiques ni à la durée de ces traitements.

En résumé les analyses d'efficacité telles que les analyses de taux de réponse global et les données de réponse détaillées par système organique, visite, etc. soutiennent la conclusion selon laquelle le taux de réponse est cliniquement pertinent à la fois en termes d'ampleur et de durée.

En ce qui concerne la population pédiatrique, le bénéfice chez les patients adolescents repose sur l'extrapolation de la correspondance PK, la similarité de l'état clinique et des options de traitement dans cette population, des données cliniques très limitées provenant de 8 adolescents issus des essais cliniques (3 dans l'essai pivot) et des données de sécurité issues de l'utilisation compassionnelle et des données post-commercialisation (n = 122).

Sur la base de simulations utilisant un modèle Pop PK acceptable, les résultats ont montré que l'exposition chez les adolescents ( $\geq 12$  ans et  $\geq 40$  kg) avec le schéma thérapeutique proposé de 200 mg une fois par jour coïncident avec l'exposition chez les patients adultes à des doses considérées comme efficaces et sûres. L'extrapolation du rapport bénéfice/risque positif est considérée donc comme suffisamment justifiée pour les patients âgés de 12 ans à moins de 18 ans et ayant un poids corporel  $\geq 40$  kg.

Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité de REZUROCK pour le traitement des patients âgés de 12 ans et plus pesant  $\geq 40$  kilos atteints de la GvHD chronique et les résultats de l'étude KD025-213, une étude de phase 3 EFC17757 multicentrique randomisée contre placebo en double aveugle a été débutée chez les patients nouvellement diagnostiqués. [REDACTED]

[REDACTED] Cette information ne remet pas en cause l'évaluation du rapport bénéfice risque dans l'indication de l'AP (à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement).

Le profil de tolérance global du bélumosudil dans la GVHD chronique est basé sur les données de 94 patients issues de trois essais cliniques, KD025-213, KD025-208 (étude d'escalade de dose) et KD025-17 qui est l'extension à long terme de ces deux études. En ce qui concerne le profil de sécurité, la plupart des patients avec

une GvHD chronique (99%) qui ont reçu du belumosudil ont manifesté au moins un événement indésirable au cours du traitement et jusqu'à 28 jours après.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été fatigue (20,2%), diarrhée (12,8%), nausée (11,7%), céphalée (10,6%), vomissements (8,5%) et aspartate aminotransférase augmentée (7,4%), alanine aminotransférase augmentée (5,3%) et gamma-glutamyltransférase augmentée (4,3%).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la pneumonie, l'hypoxie et la diarrhée (2,1 %) chacun.

Les effets indésirables graves ont été la pneumonie (2,1%) et la cellulite, l'infection du gros intestin, la cellulite périorbitaire, la bactériémie à staphylocoque, l'infection des voies aériennes supérieures, l'hypoxie, l'embolie pulmonaire, la diarrhée, les nausées, la dysplasie de la langue, les vomissements et le syndrome de défaillance multiviscérale (1,1% chacun). L'effet indésirable le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement était la nausée (2,1 %).

Des effets indésirables conduisant à l'interruption du traitement sont survenus chez 14,9 % des patients et étaient des nausées (2,1%), et gastro-entérite, infection du gros intestin, cellulite périorbitaire, pneumonie, l'alanine aminotransférase augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, procalcitonine augmentée, diarrhée, vomissements, fatigue, embolie pulmonaire, neutropénie, arthralgie, neuropathie périphérique et dermatite bulleuse (1,1% chacun).

En termes de sécurité, le nombre de patients exposés au bélumosudil est limité, mais jugé suffisant pour caractériser le profil de sécurité dans la population étudiée. Outre les données des essais cliniques, les données post-commercialisation disponibles dans les pays en dehors de l'Union européenne où REZUROCK est d'ores et déjà autorisé concordent avec le profil de sécurité connu du bélumosudil, sans qu'aucun signal de sécurité nouveau ou inattendu n'ait été identifié.

**Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « REZUROCK 200 mg, comprimés pelliculés » dans l'indication thérapeutique « 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. »**

**Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.**