

NOTA TÉCNICA 10688

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0010688

IDADE: 45 anos

SEXO: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID C92.1 + T86.0 + D89.8

PEDIDO DA AÇÃO: Fornecimento do medicamento Belomosudil (Rezurock®).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Fornecimento de medicação Belomosudil (Rezurock®) prescrita para paciente portadora de Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro Crônica (DEVH) atendida pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Considerando o diagnóstico da autora (DECH crônica pulmonar/bronquiolite obliterante) e a falha terapêutica documentada aos tratamentos com Ruxolitinibe, protocolo FAM e fotoférese extracorpórea, o uso do medicamento Belomosudil (Rezurock®) é, à luz das evidências científicas atuais, uma terapia com eficácia e segurança demonstradas para este cenário clínico?

R: Sim.

Para um paciente com o histórico da autora, existem outras alternativas terapêuticas, disponíveis no rol da ANS ou de uso corrente no SUS, que possam ser utilizadas antes da indicação do Belomosudil?

R: Não, considerando as terapias já instituídas, conforme relatório médico.

Em caso positivo, qual a eficácia esperada dessas alternativas em um quadro de refratariedade já estabelecido?

R: Prejudicado.

Quais as consequências clínicas esperadas com o adiamento do início do tratamento com Belomosudil? A demora pode implicar em perda de função pulmonar de caráter irreversível ou em aumento significativo do risco de mortalidade?

R: Sim, o adiamento do início do tratamento prescrito pode implicar perda irreversível da função pulmonar e em aumento do risco de mortalidade.

O medicamento Belomosudil já é recomendado em diretrizes clínicas de sociedades de especialidade (nacionais ou internacionais) para o tratamento da DECH crônica refratária a múltiplas linhas de tratamento?

R: Sim, conforme descrito no tópico seguinte.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 45 anos, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Philadelphia positiva (BCR: ABL1 p210), em fase crônica desde maio de 2023, refratária a três linhas prévias de tratamento, submetida a transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas aparentado HLA idêntico (10/10) em 27/12/2023. A evolução pós-transplante foi marcada por complicações graves, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda grau IV, com acometimento cutâneo extenso (100% da superfície corporal, associado à formação de bolhas), necessitando tratamento imunossupressor intensivo com corticosteroides em altas doses e ruxolitinibe. Posteriormente, evoluiu com DECH crônica grave (grau IV), acometendo múltiplos órgãos, incluindo olhos, trato genital feminino, sistema osteomuscular e pulmões, sendo esta uma das manifestações de pior prognóstico da doença, caracterizada por inflamação e fibrose progressivas das pequenas vias aéreas, levando à perda irreversível da função pulmonar, limitação funcional crescente, necessidade de oxigenoterapia, recorrentes infecções respiratórias, hospitalizações e aumento significativo da mortalidade.

A paciente recebeu as terapias atualmente recomendadas para DECH crônica pulmonar, incluindo Ruxolitinibe em fevereiro de 2024 e mantido em dose plena (10 mg duas vezes ao dia) desde dezembro de 2024; Protocolo FAM (corticoterapia inalatória associada a azitromicina e montelucaste), iniciado em dezembro de 2024; Fotoférese extracorpórea, realizada entre janeiro e dezembro de 2025, totalizando 45 sessões. A paciente permaneceu

com doença pulmonar ativa e progressiva, caracterizando refratariedade terapêutica. As espirometrias seriadas demonstraram manutenção de distúrbio ventilatório obstrutivo moderado, compatível com bronquiolite obliterante. As tomografias computadorizadas de tórax demonstraram persistência de alterações típicas de bronquiolite obliterante associada à DECH crônica, incluindo padrão de atenuação em mosaico bilateral, espessamento difuso das paredes brônquicas e comprometimento de pequenas e grandes vias aéreas.

A especialista então prescreveu o Belumosudil 200 mg, por via oral, uma vez ao dia como terapia de resgate (de uma consequência do transplante indicado para tratar a leucemia) para evitar progressão irreversível da doença pulmonar. O plano de saúde indeferiu o fornecimento da medicação sob o argumento de não atendimento às Diretrizes de Utilização da ANS, por não constar no respectivo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

O controle da doença do enxerto *Versus* Hospedeiro (DEVH) é crucial para o sucesso do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). No entanto, apesar da profilaxia, DEVH aguda clinicamente significativa, DEVH crônica ou ambas se desenvolvem em mais da metade dos pacientes submetidos a transplante alogênico, e essas condições causam complicações clinicamente significativas e óbito. A Doença Enxerto *Versus* Hospedeiro (DEVH) é uma síndrome clínica, com diversas manifestações, decorrentes de uma reação imunomediada que resulta da interação complexa entre a ação das células do doador de órgãos contra os tecidos do receptor. A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica continua sendo uma das principais complicações do transplante alogênico de células hematopoiéticas (vulgarmente conhecido como Transplante de Medula Óssea), ocorrendo em aproximadamente 30% a 55% dos receptores de transplante e envolvendo múltiplos órgãos.

A fisiopatologia da DEVH envolve inflamação, imunidade humoral, imunidade mediada por células e fibrose, levando à superprodução de anticorpos. Além disso, a DEVH está associada à alteração fibrótica em múltiplos órgãos. As manifestações podem ser sistêmicas, envolvendo

múltiplos órgãos, com profundo impacto na qualidade de vida e na mortalidade sem recidiva.

Em relação ao tratamento, a DEVH leve assintomática pode frequentemente ser conduzida com tratamento local (p.ex., corticosteroides tópicos para o envolvimento da pele). Nos pacientes com três ou mais órgãos, ou com pontuação 2 ou maior, em qualquer órgão, o tratamento sistêmico deve ser considerado. Apesar da terapia de primeira linha para DEVH crônica moderada a grave, definida pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), com corticosteroides sistêmicos isolados ou em combinação com sirolimo ou um inibidor de calcineurina, $\geq 70\%$ dos pacientes necessitam de linhas subsequentes de terapia devido à toxicidade e à falta de eficácia associadas aos tratamentos atuais. A DEVH crônica e a terapia imunossupressora (TIS) atual estão associadas a um risco aumentado de infecção, toxicidades orgânicas cumulativas, neoplasias subsequentes e malignidades recorrentes. Uma metanálise das terapias utilizadas na DEVH crônica refratária a esteroides, incluindo fotoférese extracorpórea e terapia imunossupressora, demonstrou taxas de resposta global variáveis, que variaram entre 30% e 85%. São necessárias abordagens mais direcionadas e toleráveis que abordem diretamente a inflamação e a fibrose associadas à DEVH crônica sem suprimir o sistema imunológico. ¹

O Mesilato de belumosudil (nome comercial Rezurock®) possui registro ativo na ANVISA. Belumosudil é um inibidor seletivo oral da proteína quinase espiral 2 associada a Rho (ROCK2). Foi demonstrado que o ROCK2 é ativado em um ambiente direcionado para Th17, levando à regulação positiva da fosforilação do fator de transcrição e ativador de sinal 3 (STAT3) e ao consequente aumento da expressão de fatores de transcrição específicos de Th17, como o receptor relacionado ao receptor de ácido retinóico órfão (ROR γ t) e o fator regulador interferon 4 (IRF4). Além disso, a inibição seletiva do ROCK2 restaura a homeostase imunológica e altera o equilíbrio Th17/Treg para Tregs por meio de um mecanismo dependente de STAT5. O ROCK também funciona a jusante de vários mediadores pró-fibróticos importantes,

incluindo o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e ácido lisofosfatídico (LPA). Belumosudil também atua na rede citoesquelética de actina/miosina, afetando a formação de colágeno, mediando a formação de fibras de estresse e regulando a transcrição de genes pró-fibróticos, incluindo CTGF e alfa-actina de músculo liso (α -SMA). É categorizado como um fármaco antineoplásico e imunomodulador, da classe dos imunossupressores seletivos e é indicado em bula para os pacientes com 12 anos ou mais com doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECH crônica) após falha de pelo menos duas linhas anteriores de tratamento sistêmico.²

A eficácia e segurança do belumosudil foram avaliadas por Cutler e colaboradores que relataram em um ensaio clínico randomizado de fase 2 com o uso de belumosudil em 132 pacientes com DEVH crônica que necessitavam de terapia de terceira linha ou posterior. Eles descobriram que o tratamento com 200 mg de belumosudil diariamente induz respostas em 74% dos pacientes, incluindo aqueles com DEVH crônica refratária a esteroides, ruxolitinibe e ibrutinibe. A análise (coorte de 65 pacientes) mostrou ORR de 75% até o Ciclo 7 Dia 1, com 6% de resposta completa e 69% de resposta parcial; dos pacientes que alcançaram resposta (N=49), não ocorreu nenhuma morte ou início de nova terapia sistêmica em 65% (95% CI: 0,49, 0,77) dos pacientes por pelo menos 12 meses. Este estudo embasou a aprovação do medicamento pela FDA americana.³

O estudo KD025-217 foi um estudo de acompanhamento que avaliou o tratamento prolongado com belumosudil em pacientes inscritos nos estudos originais, KD025-208 e ROCKstar. Esta análise conjunta relata os resultados do acompanhamento em longo prazo (duração mediana geral de acompanhamento de 31,4 meses) desses estudos em pacientes com Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica (DEVH). O estudo incluiu um total de 208 pacientes em 3 coortes. A coorte 1 (n = 95) recebeu belumosudil 200 mg uma vez ao dia, a coorte 2 (n = 92) recebeu belumosudil 200 mg duas vezes ao dia e a coorte 3 (n = 21) recebeu belumosudil 400 mg uma vez ao dia. As

taxas de Sobrevida Livre de Falha em 1 e 2 anos foram de 56% e 40%, respectivamente. O tempo médio até o início de nova terapia mediano foi de 22,1 meses (variação de 15,2 a 40,3 meses), com 47% dos pacientes recebendo uma nova terapia sistêmica para doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DEVH) em até 36 meses. Em comparação com os dados publicados, os resultados de longo prazo desta análise conjunta desses dois estudos de fase 2 demonstraram que o belumosudil esteve associado a respostas duradouras e permaneceu bem tolerado, sem novas preocupações de segurança.⁴

Uma metanálise publicada em janeiro de 2026 resultou na inclusão de onze estudos (total de 477 pacientes). Verificou-se que aos 12 meses, a taxa de resposta global agrupada foi de 73% e 58% dos pacientes apresentaram redução no uso de corticosteroides, com melhora na qualidade de vida relatada pelos pacientes, avaliada pela Escala de Sintomas de Lee. Em uma análise de metarregressão, maior gravidade da doença do enxerto *versus* o hospedeiro crônica (DEVH) na linha de base foi um preditor independente de sucesso na redução gradual de corticosteroides. A sobrevida global foi de 87% aos 12 meses e de 85% aos 24 meses; a sobrevida livre de falha terapêutica aos 12 meses foi de 65%. Em relação à segurança do belumosudil, eventos adversos de qualquer grau ocorreram em 98%, eventos adversos graves em 38,9%; os eventos mais comuns foram diarreia (22,1%), cefaleia (22,3%) e fadiga (20,5%). O belumosudil demonstrou eficácia clínica significativa na doença do enxerto *versus* o hospedeiro crônica (DEVH) refratária ou dependente de esteroides, evidenciada por uma alta taxa de resposta objetiva em 12 meses, benefícios substanciais na redução da necessidade de esteroides, sobrevida prolongada e melhora dos sintomas associados à doença.⁵

Não existe um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no SUS exclusivo para a Doença do Enxerto *Versus* o Hospedeiro Crônica (DEVH) e a CONITEC não avaliou a incorporação do Belumosudil (Rezurock®) ao SUS. Portanto, ele não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) fornecida nas farmácias de alto custo do Estado. As terapias atuais

no SUS são o uso inicial de corticosteroides sistêmicos (como a prednisona), seguidos por imunossupressores tradicionais adjuntos, como a ciclosporina, tacrolimo ou micofenolato de mofetila.

A agência do Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) em seu *Technology Appraisal Guidance* TA949 aprovou, por meio de um acordo comercial de preço com o fabricante, o belumosudil em fevereiro de 2024 para uso no sistema de saúde público britânico para pessoas com 12 anos ou mais que já tentaram duas ou mais terapias sistêmicas anteriores.⁶

A agência canadense (CADTH) apontou que o preço de tabela original do belumosudil era alto demais para o sistema de saúde, exigindo uma redução de preço do laboratório para que o valor fosse considerado justo e implementado nos planos públicos, e assim, emitiu uma recomendação favorável ao reembolso público em março de 2024. São elegíveis pacientes com 12 anos ou mais, com quadro de Doença do Enxerto *Versus* o Hospedeiro Crônica moderado a grave, e sem resposta adequada a pelo menos duas linhas prévias (incluindo corticoides).⁷

O quadro clínico descrito no presente auto não configura urgência conforme a Resolução CFM nº 1451/1995. No entanto, um elevado tempo de espera para início da terapia com o medicamento proposto pode expor a paciente ao risco de complicações como a perda irreversível de função pulmonar e alto risco de mortalidade por falência respiratória.⁸

IV – CONCLUSÃO:

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 45 anos, portadora de DEVH crônica grave multissistêmica com acometimento pulmonar progressivo e falha terapêutica após múltiplas linhas de tratamento sistêmico;

Considerando que o medicamento belumosudil possui registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e está indicado em bula para o manejo do quadro clínico apresentado, conforme relato médico;

Considerando que existem evidências científicas confiáveis que sustentam a indicação do tratamento proposto com belumosudil para o quadro clínico descrito com eficácia e segurança aceitáveis;

Considerando que as agências americana, inglesa e canadense recomendam o belumosudil para pacientes com 12 anos ou mais, com quadro de Doença do Enxerto *Versus* o Hospedeiro Crônica moderado a grave, em que não houve resposta adequada a pelo menos duas linhas de tratamento prévias;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

- 1) Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, Al Malki MM, Martens MJ, Runaas L, Elmariah H, Rezvani AR, Goptu M, Larkin KT, Shaffer BC, El Jurdi N, Loren AW, Solh M, Hall AC, Alousi AM, Jamy OH, Perales MA, Yao JM, Applegate K, Bhatt AS, Kean LS, Efebera YA, Reshef R, Clark W, DiFronzo NL, Leifer E, Horowitz MM, Jones RJ, Holtan SG; BMT CTN 1703 Investigators. **Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis.** N Engl J Med. 2023 Jun 22;388(25):2338-2348. doi: 10.1056/NEJMoa2215943. PMID: 37342922; PMCID: PMC10575613. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10575613/>
- 2) ANVISA. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/rezurock-r-mesilato-de-belumosudil-novo-registro>
- 3) Cutler C, Lee SJ, Arai S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, Ramakrishnan A, DeFilipp Z, Salhotra A, Chai-Ho W, Mehta R, Wang T, Arora M, Pusic I, Saad A, Shah NN, Abhyankar S, Bachier C, Galvin J, Im A, Langston A, Liesveld J, Juckett M, Logan A, Schachter L, Alavi A, Howard D, Waksal HW, Ryan J, Eiznhamer D, Aggarwal SK, Ieyoub J, Schueller O, Green L, Yang Z, Krenz H, Jagasia M, Blazar BR, Pavletic S. **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.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8641099/#abstract2>

4) Lee SJ, Pavletic S, Blazar BR, Yao Y, Ji R, Marshall K, Cutler C; KD025-208 and ROCKstar Study Investigators. **Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease: Analysis of Long-Term Results from the KD025-208 and ROCKstar Studies**. Transplant Cell Ther. 2025 Jul;31(7):434.e1-434.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2025.04.020. Epub 2025 May 1. PMID: 40318736; PMCID: PMC12344584.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40318736/>

5) A. F. Gadelmawla, M. A. Alsaied, M. A. Alkuwaiti, et al. “ **Organ Responses, Survival, and Safety of Belumosudil in Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.**” Clinical Transplantation 40, no. 1 (2026): e70458. <https://doi.org/10.1111/ctr.70458>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.70458>

6) NICE. Technology appraisal guidance TA949. **Belumosudil for treating chronic graft-versus-host disease after 2 or more systemic treatments in people 12 years and over.**

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta949/chapter/1-Recommendations>

7) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH. Final Recommendation/Report: February 15, 2024. **Belumosudil.**

<https://www.cda-amc.ca/belumosedil>

8) CFM.

https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1995/1451_1995.pdf

VI – DATA:

14/09/2026

NATJUS – TJMG