Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

Informe de Posición de la SEHH

Belumosudil como tratamiento de la Enfermedad de Injerto contra Receptor Crónica

1. Introducción

1.1 Introducción a la enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRc)

La enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRc) es una complicación mayor post trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) y constituye una de las principales causas de morbilidad y deterioro funcional a largo plazo[1]. Se caracteriza por desregulación inmune persistente, autoinmunidad secundaria y daño tisular progresivo con fibrosis en distintos órganos[2]. La EICRc puede afectar hasta un 40% de pacientes receptores de un trasplante alogénico, dependiendo del tipo de profilaxis de EICR, tipo de donante, o fuente de progenitores, entre otros factores.

Tras el trasplante, la pérdida de tolerancia inmunológica implica expansión de linfocitos T efectores (Th1/Th17), reducción funcional de células T reguladoras y activación patológica de linfocitos B con producción de autoanticuerpos[2], los cuales se depositan en los tejidos. En este sentido, niveles elevados del factor activador de células B de la familia del factor de necrosis tumoral (BAFF), una citocina que promueve la supervivencia, maduración y diferenciación de las células B, se han asociado al desarrollo de la EICRc. Por otro lado, la fibrosis representa un mecanismo central de daño tisular. Citocinas profibróticas como TGF-β, IL-17 e IL-21 promueven activación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos, generando depósito excesivo de colágeno y matriz extracelular[3].

1.2 Fisiopatología de la fibrosis en la EICRc y el papel de ROCK2

La fibrosis es un sello distintivo de la EICR crónica que explica muchas de sus manifestaciones clínicas persistentes. Modelos murinos han reproducido características clínicas de EICRc, incluyendo esclerosis cutánea y bronquiolitis obliterante. Existen

varias vías de señalización y mecanismos fisiopatológicos implicados en la fase fibrótica de la EICRc, como la presencia de niveles elevados de BAFF o la vía de señalización ROCK2 (proteína quinasa asociada a Rho 2), la cual juega un papel en la fisiopatología de la fibrosis ya que se ha mostrado que su inhibición, reduce la polarización a Th17, disminuye activación de linfocitos B y reduce la fibrosis[4]. Asimismo, existe evidencia de que otros grupos celulares como los macrófagos M2 y mastocitos contribuyen a la liberación de TGF-β y PDGF, amplificando la cascada profibrótica. La fisiopatología de la EICRc puede conceptualizarse en fases interrelacionadas[2].

1.2.1 Daño tisular inicial y activación de la inflamación innata:

El acondicionamiento pretrasplante (quimioterapia/radioterapia), infecciones post-trasplante y eventos de la EICR aguda (EICRa) generan liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y asociados a patógenos (PAMPs). Estos fragmentos activan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como TLR y NOD, desencadenando cascadas de señalización proinflamatoria, producción de especies reactivas y degradación inicial del tejido. Asimismo, existe un daño tímico que tiene impacto en los mecanismos fisiológicos de selección linfocitaria tímica.

1.2.2 Inflamación adaptativa persistente y disfunción inmunorreguladora:

La desregulación crónica de células B y T (especialmente Th17), contribuye al mantenimiento de una respuesta inflamatoria que se perpetua en el tiempo, liberando citocinas profibróticas como IL-17, interferón-γ (IFN-γ) y TGF-β, que estimulan fibroblastos y células estromales, así como una producción excesiva de inmunoglobulinas que se depositan en los tejidos.

1.2.3 Activación de fibroblastos/miofibroblastos y depósito de matriz extracelular:

La señalización persistente de citocinas profibróticas induce la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, células efectoras clave en la síntesis y depósito excesivo de colágeno, fibronectina y otras proteínas de la matriz extracelular. Este proceso de reparación aberrante, en el contexto de daño continuo y falta de señales resolutivas o de inhibición, da lugar a engrosamiento tisular progresivo, rigidez del tejido y pérdida de arquitectura normal, característico de la EICR crónica en órganos diana (piel, fascia, pulmón y tejido conjuntivo).

1.3 Manifestaciones clínicas relacionadas con la fibrosis

La fibrosis tisular tiene un impacto clínico significativo y se traduce en múltiples manifestaciones clínicas despendiendo del órgano afectado[5]. En este sentido, en la afectación cutánea se observa un engrosamiento, esclerosis progresiva con restricción de la movilidad. La afectación de la fascia muscular produce contracturas articulares, disminución de la movilidad y rigidez. Si la afectación es pulmonar, la bronquiolitis obliterante es un hallazgo frecuente, pudiendo derivar en fibrosis pulmonar que pueden comprometer la función respiratoria. En casos de afectación gastro intestinal se pueden observar estenosis esofágica, malabsorción, disfagia. Puede producirse daño mucoso crónico. En afectaciones oculares se produce una cicatrización y fibrosis de tejidos crónicos, que en ocasiones precisa cirugía. Manifestaciones como estas son el resultado de un ciclo persistente de daño, inflamación y reparación aberrante, donde la fibrosis representa la culminación de un proceso patológico inmune de alta complejidad que combina elementos adaptativos e innatos.

2. Necesidades no cubiertas en la EICRc

Los corticoides sistémicos representan el tratamiento de primera línea en la EICRc moderada o grave. Sin embargo, alrededor de un 50% de los pacientes presentan refractariedad o dependencia esteroidea, con los efectos secundarios que esto puede conllevar. Además, las manifestaciones fibróticas (piel, fascia, pulmón) muestran escasa reversibilidad y son de difícil tratamiento[6].

El inhibidor dual de JAK1/2, **ruxolitinib,** aprobado por la FDA y la EMA como tratamiento en pacientes con EICRc cortico refractaria (EICRc CR) se considera actualmente el estándar de tratamiento para esta complicación[6]. En el ensayo clínico aleatorizado REACH3, se comparó la eficacia de ruxolitinib versus mejor terapia disponible (BAT) en segunda línea en pacientes con EICRc CR. En este ensayo, ruxolitinib mostró una mejor tasa de respuesta global (TRG) a las 24 semanas[7], datos que se han confirmado en el seguimiento a los 3 años junto con una mejor supervivencia libre de fallo (FFS) frente al grupo comparador (BAT)[8].

Junto con ruxolitinib, las opciones terapéuticas son varias, aunque con un nivel de evidencia menor. En la actualidad existen tres fármacos más con aprobación por la FDA para el tratamiento de la EICR crónica tras 2 o más líneas de terapia sistémica: ibrutinib, axatilimab y belumosudil, habiendo obtenido este último una aprobación condicional reciente por la EMA para el tratamiento de la EICRc

Ibrutinib es un inhibidor selectivo e irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), enzima clave en la vía de señalización del receptor de células B. Su mecanismo de acción interfiere en la activación, proliferación y supervivencia de los linfocitos B, entre otros tipos celulares, lo que lo ha posicionado como una terapia fundamental en neoplasias hematológicas y en la EICRc. En este contexto, ibrutinib modula la respuesta inmunitaria patológica al reducir la activación de células B alorreactivas y la producción de citocinas inflamatorias, contribuyendo al control de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En un ensayo clínico fase II, con una mediana de seguimiento de 13,9 meses, la mejor respuesta global fue de 67%, con un 71% de pacientes respondedores manteniendo respuesta más allá de las 20 semanas[9].

Axatilimab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R), expresado principalmente en monocitos y macrófagos. Su acción consiste en bloquear la señalización mediada por CSF-1, reduciendo la activación y supervivencia de macrófagos implicados en los procesos inflamatorios y fibróticos característicos de la EICR crónica. En un estudio multicéntrico fase II, en pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento para la EICRc, axatilimab asoció una tasa de respuesta global de 74% en una cohorte de 240 pacientes altamente tratados[10]. En la siguiente tabla se pueden observar los datos de los estudios pivotales de la EICRc CR[11] .

Fármaco / estudio pivotal	*Ibrutinib phase 1b/2, open-label study*[5]	*Ruxolitinib phase 3 open-label, randomized trial (REACH3)*	*Belumosudil phase 2 randomized, multicenter registration (ROCKstar)*	*Axatilimab phase 2, multinational, pivotal, randomized study (AGAVE-201)*
Mecanismo de acción	Inhibidor BTK	Inhibidor JAK1/2	Inhibidor ROCK2	Anticuerpo anti CSF1R
Población del estudio	N = 42	N = 329	N = 132	N = 241
	>18 años	> 12 años	> 12 años	> 2 años
	1-3 líneas previas	1 línea previa	2-5 líneas previas	≥2 líneas previas
	Corticorrefractario: 14% Corticodependiente: 67%	Corticorrefractario: 71,4% Corticodependiente: 28.6%	Refractario a última línea: 72%	Refractario a última línea: 48%
	EICRc pulmonar: 5%	EICRc pulmonar: 44.8%	EICRc pulmonar: 36%	EICRc pulmonar: 40%
			Rux previo: 29% Ibru previo: 34%	Rux previo: 74% Belu previo: 23%

Eficacia a corto plazo	TRG 67%	Semana 24 TRG: 76,4%	TRG 76%	TRG a los 6 ciclos74%
Eficacia a largo plazo	Respuesta a las 44 semanas: 55%	Mediana FFS 18.6 meses	12-meses FFS: 57%	12-meses FFS: 64%
Efectos adversos causa de discontinuación	33%	16.4%	21%	6%*

FFS: supervivencia libre de fallo de tratamiento; TRG: tasa respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial). Tabla adaptada de Ayuk F, Blood. 2025 Jun 12;145(24):2804-2807[11].

Además de estos fármacos aprobados por la FDA, existen otras estrategias en el tratamiento de la EICRc que es relevante comentar. La **fotoféresis extracorpórea** (FEC), usada ampliamente, representa un tratamiento tolerable y efectivo en el tratamiento de estos pacientes. En un estudio multicéntrico aleatorizado (n=95) que comparó la ECP junto con tratamiento inmunosupresor convencional (TIS) frente a TIS convencional solo, la TRG en la semana 12 en afectación cutánea fue del 40 % en el grupo de ECP en comparación con el 10 % en el grupo de control ($p = 0,002$)[12]. Dado que la FEC no induce inmunosupresión, el riesgo de infecciones no aumenta en comparación con otros TIS, lo cual hace que esta estrategia sea atractiva para usarla en combinación con otros agentes, como es el caso de combinación de FEC y ruxolitinib[13]. También ha sido ampliamente demostrado que la FEC tiene un efecto ahorrador de esteroides, permite disminuir la dosis de corticoides en estos pacientes.

Asimismo, las **células mesenquimales del estroma** (MSC) han mostrado que son una terapia celular segura para la profilaxis y el tratamiento de la EICRc[14, 15]. No obstante, la heterogeneidad en cuanto a metodología de producción y diseño de estudios hace compleja una evaluación del valor real de esta terapia en el tratamiento de la EICRc[16] y estudios adicionales son necesarios.

En unas recomendaciones de expertos del Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (EBMT)[6], se posicionó ruxolitinib como tratamiento estándar en pacientes con EICRc CR. En esta línea, en estas mismas recomendaciones se incluyó belumosudil como una opción terapéutica en este escenario clínico.

Para la evaluación de las respuestas en el EICRc, es importante señalar que obtener una respuesta completa en pacientes con EICRc CR tratados con varias líneas es complicado y poco frecuente, con lo que está aceptado situar como objetivo principal en

la mayoría de estudios la tasa de respuesta global (que incluye la RP) y la tasa de supervivencia sin fallo a tratamiento (FFS).

Así pues, si tenemos en cuenta los últimos años, el único tratamiento aprobado por la EMA para la EICRc CR ha sido ruxolitinib, siendo el acceso a los otros fármacos más complejo en Europa. En el caso de ibrutinib, al tener indicación en otras patologías, es posible acceder al fármaco mediante programas de uso fuera de indicación. El acceso a la FEC y las MSC es centro dependiente y, en el caso de MSC, el acceso sería mediante programas de uso compasivo. En lo que se refiere a axatilimab, el fármaco se considera "medicación extranjera". Belumosudil ha obtenido una aprobación condicional por la EMA en enero de 2026 como tratamiento de la EICRc CR en pacientes adultos y niños ≥ 12 años que pesen al menos 40Kg y que hayan recibido dos o más líneas de tratamiento.

3. Belumosudil: Introducción y evidencia

Belumosudil es un inhibidor selectivo de la proteína quinasa asociada a Rho 2 (ROCK2) con actividad inmunomoduladora y antifibrótica. Se ha mostrado que este fármaco reduce el pool de linfocitos efectores T Th17, favorece el desarrollo de los linfocitos T reguladores (Tregs) y disminuye activación fibroblástica por TGF-β[4]. Los datos clínicos disponibles provienen de ensayos clínicos fase II y estudios de vida real. A continuación, se muestra los datos clínicos de los estudios y ensayos clínicos más relevantes.

3.1 Ensayos clínicos

ROCKstar (KD025-213)

Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, en pacientes diagnosticados con EICRc CR tratados con belumosudil[17,18]. En el ensayo se observó que los pacientes (n=132) tenían una mediana 3 líneas previas de tratamiento (rango 2–5), siendo en la mayoría de los pacientes superior a 3 líneas. La mediana de seguimiento fue de 14 meses. Se observó una tasa global de respuesta del 74% según los criterios NIH, siendo RC o RP, dependiendo del órgano afectado. De relevancia, un 40% de pacientes mantenía la respuesta a los 6 meses de haber iniciado tratamiento y un 65% de pacientes consiguieron reducir la dosis de corticoides durante el tratamiento con belumosudil. Se observaron respuestas en diversos órganos tales como como: piel, mucosa oral, hígado y estabilización pulmonar. Como efectos adversos, se reportaron con más frecuencia: infecciones respiratorias, diarrea, náuseas, hipertensión, aumento de las transaminasas.

ROCKnrol-1

Ensayo fase 3 aleatorizado que estudió la combinación de belumosudil con corticoides frente a corticoides en monoterapia en pacientes con EICRc de nuevo diagnóstico, por lo tanto, como tratamiento de 1ª línea. Se estimó una “n” de 200 pacientes previstos con un seguimiento ≥2 años (NCT06143891). Este ensayo se cerró de manera precoz, dado que los resultados iniciales no favorecían la combinación.

3.2 Estudios de vida real

ROCKREAL

Hall et al. recopilaron entre 2015 y 2024 de manera retrospectiva, datos de eficacia y seguridad en varios centros de USA (n=196 pacientes) y los compararon con la mejor terapia disponible (BAT) en pacientes con EICRc[19]. El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (ORR) a los 6 meses y la reducción gradual de la dosis de corticoesteroides de ≥50 % sin progresión de la EICRc. La TRG a los 6 meses con belumosudil frente a BAT (38,7 % frente a 26,8 %, respectivamente) o una mejora del 44,2 % con belumosudil (p=0,031). También se analizó la estimación de supervivencia libre de fallo (FFS) a 1 año en pacientes tratados con belumosudil (61,2 %) o BAT (47,8 %), con una diferencia del 13,5 % (p = 0,032). Un 27 % de los pacientes tratados con belumosudil y el 36 % de los tratados con BAT desarrollaron efectos adversos.

Selección de estudios retrospectivos de vida real (RWE)

En una cohorte alemana de pacientes de vida real, se analizó la efectividad y seguridad de belumosudil en pacientes con EICRc CR[20]. En este estudio la tasa de respuesta global fue del 42% (IC del 95%, 25-60%), incluyendo respuestas en todos los órganos excepto el hígado (n = 2). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 3 meses (rango, 1-9 meses) y 8 de 14 pacientes (57%). Un tercio de los pacientes tuvo al menos una reducción del 50% en la dosis concomitante de corticosteroides. En la cohorte del Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH-TC) (*Bailen et al. EBMT Meeting 2025*), se analizaron los resultados del tratamiento de 63 pacientes tratados con belumosudil que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento por EICRc CR en su mayoría (92%) con afectación severa. Con una mediana de 4 líneas de tratamiento previas, incluyendo ruxolitinib (94%), la TRG fue del 62%, siendo el 57% respuesta parcial. A fecha de último seguimiento, 25% de los pacientes discontinuaron el tratamiento, un 50% por falta de eficacia.

Recientemente, en un estudio multicéntrico, retrospectivo, usando un análisis *propensity score*, (*Rodriguez-Rodriguez et al. ASH Meeting, 2025*), se compararon los resultados de pacientes con EICRc tratados tras varias líneas de tratamiento: 216 pacientes tratados con belumosudil frente a 113 tratados con ruxolitinib. Los resultados mostraron una FFS similar entre grupos, con un mayor número de pacientes que pudo reducir corticoides a los 6 meses en el grupo de belumosudil.

Tabla comparativa de ensayos clínicos y estudios retrospectivos seleccionados de belumosudil en la EICRc.

Estudio	**Tipo**	**n**	**Línea de Tratamiento**	**TRG**	**RC /RP**	**1-año FFS**	**Efectos Adversos**
ROCKStar Cutler et al.	Fase II, Prospectivo	132	> 2 Líneas	74-77%	Órgano especifica, Por intención-de-tratamiento → Pulmón TRG 26% (RC 13%), GI alto TRG 52% (RC 58%); Piel 37% (RC 16%); Intestinal bajo 69% (RC 61%)	56%	38% con efectos adversos. Neumonía grado III-IV 8%
ROCKnROLL	Fase III, Prospectivo	-	Primera	-	-	-	-
ROCKREAL Hall et al.	Retrospectivo, Comparativo	113	2-5 Líneas	38.7%		61.2%	Infección 15%
GETH-TC Bailen et al.	Retrospectivo	63	> 2 Líneas	62%	CR 5% / PR 57%	-	27% Infecciones, 8% pirosis, 8% calambres
Cohorte Alemana-Suiza Heidenreich et al.	Retrospectivo	33	Mediana líneas previas 4	42%	42%, alguna RC órgano-específica	64%	Efectos adversos 27%

(FFS: supervivencia libre de fallo de tratamiento; TRG: tasa respuesta global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial).

3.3 Meta análisis y Revisiones Sistemáticas

A la fecha de escritura de este documento, se han publicado dos revisiones sistemáticas agrupando los datos de belumosudil en tratamiento de la EICRc. Rathje et al revisaron 16 estudios en los cuales se usó belumosudil como tratamiento de pacientes con EICRc CR[21]. Los autores observaron una TRG del 60 % (IC del 95 %, 53 a 67), la más alta en estudios prospectivos (73 %) y la más baja en cohortes multicéntricas retrospectivas (54%). Las respuestas órgano-específicas fueron más favorables en la afectación

gastrointestinal (52%) y musculo-esquelético (52%), pero notablemente deficientes en la EICRc pulmonar (25%). La exposición previa a ruxolitinib se asoció con una TRG menor. La supervivencia libre de fallo fue del 57 %. Los eventos adversos fueron frecuentes, pero generalmente controlables; los eventos graves relacionados con el fármaco se presentaron en ≤13 % de los pacientes, con neumonía/infecciones pulmonares de grado ≥3 en hasta el 17 %.

En otra revisión sistemática y metaanálisis incluyendo 477 pacientes tratados con belumosudil[22], la TRG a los 12 meses fue del 73% y el 58% de los pacientes mostró una reducción en el uso de corticosteroides, con una mejoría en la calidad de vida informada por el paciente, evaluada mediante la Escala de Síntomas de Lee. La supervivencia sin fallo al año fue del 65% (IC del 95%: 52-75). En cuanto a la seguridad, la tasa de eventos adversos graves en el 38,9 %. Los efectos adversos comunes fueron diarrea (22,1 %), cefalea (22,3 %) y fatiga (20,5 %).

4. Conclusiones y posicionamiento

Belumosudil, mediante un mecanismo dual inmunomodulador y antifibrótico, es un fármaco con un perfil de efectividad-tolerancia adecuado en pacientes con EICRc cortico refractaria, tal y como se ha observado de manera consistente en ensayos clínicos y diversos estudios retrospectivos. Con este perfil terapéutico, junto con el hecho que sea un fármaco de administración oral, se posiciona como una opción clínica de interés en un contexto de necesidades terapéuticas no cubiertas.

En consecuencia, belumosudil se considera una alternativa terapéutica apropiada en pacientes que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico, entre ellas corticoides y, de forma preferente, ruxolitinib. Si bien la exposición previa a ruxolitinib no constituye un requisito formal para el acceso a belumosudil, ruxolitinib se reconoce como el estándar en segunda línea para pacientes con EICRc refractaria, dependiente o intolerante a corticoides, a menos que exista contraindicación alguna.

Por ello, se recomienda la inclusión de belumosudil en la cartera de servicios, con el fin de garantizar un acceso equitativo a esta terapia para los pacientes con EICRc en todo el territorio nacional.

5. Referencias

1. Pidala JA, Gooley TA, Luznik L, et al. Chronic graft-versus-host disease: unresolved complication or ancient history? Blood. 2024 Sep 26;144(13):1363-1373.
2. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2565-2579.
3. MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. Blood. 2017 Jan 5;129(1):13-21.
4. Flynn R, Paz K, Du J, et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. Blood. 2016 Apr 28;127(17):2144-54.
5. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. Blood. 2017 Jan 5;129(1):30-37.
6. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, 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. 2024 Feb;11(2):e147-e159.
7. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238.
8. Zeiser R, Russo D, Ram R, et al. Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study. J Clin Oncol. 2025 Aug 10;43(23):2566-2571.
9. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar BR, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood. 2017 Nov 23;130(21):2243-2250. doi: 10.1182/blood-2017-07-793786. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28924018; PMCID: PMC6033048.
10. Wolff D, Cutler C, Lee SJ, Pusic I, Bittencourt H, White J, Hamadani M, Arai S, Salhotra A, Perez-Simon JA, Alousi A, Choe H, Kwon M, Bermúdez A, Kim I, Socié G, Chhabra S, Radojcic V, O'Toole T, Tian C, Ordentlich P, DeFilipp Z, Kitko CL; AGAVE-201 Investigators. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2024 Sep 19;391(11):1002-1014.
11. Ayuk FA. Chronic GVHD: one more promising player enters the arena. Blood. 2025 Jun 12;145(24):2804-2807.
12. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K,, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. Blood. 2008;112:2667–74.
13. Lastovytska I, Heidenreich S, Klyuchnikov E, et al. Lower incidence of chronic graft-*versus*-host disease after ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis versus ruxolitinib

alone in steroid-refractory acute graft-*versus*-host disease following allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2025 Jul 1;110(7):1536-1544.

14. Huang R, Chen T, Wang S, et al. Mesenchymal Stem Cells for Prophylaxis of Chronic Graft-vs-Host Disease After Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant: An Open-Label Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2024 Feb 1;10(2):220-226.
15. Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2010 Dec;45(12):1732-40. doi: 10.1038/bmt.2010.195. Epub 2010 Sep 6.
16. Rizk M, Monaghan M, Shorr R, et al. Heterogeneity in Studies of Mesenchymal Stromal Cells to Treat or Prevent Graft-versus-Host Disease: A Scoping Review of the Evidence. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Aug;22(8):1416-1423.
17. Cutler C, Lee SJ, Arai S, 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.
18. Lee SJ, Pavletic S, Blazar BR, et al. 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.
19. Hall K, Lazaryan A, van der Laan M, et al. Efficacy and safety of belumosudil as compared with best available therapy for the treatment of cGVHD in the United States. Blood Adv. 2026 Feb 10;10(3):682-693.
20. Heidenreich S, Egger-Heidrich K, Halter JP, et al. Safety and efficacy of the ROCK-2-inhibitor Belumosudil in cGvHD treatment - a retrospective, German-Swiss multicenter real-world data analysis. Bone Marrow Transplant. 2025 Apr;60(4):439-446.
21. Rathje K, Gagelmann N, Heidenreich S, et al. Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther. 2025 Nov 13:S2666-6367(25)01594-5.
22. Gadelmawla AF, Alsaied MA, Alkuwaiti MA, et al. Organ Responses, Survival, and Safety of Belumosudil in Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transplant. 2026 Jan;40(1):e70458.