



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202404602 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：112114416 (22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 18 日
(51) Int. Cl. : *A61K31/517 (2006.01)* *A61P11/00 (2006.01)*
(30) 優先權：2022/04/19 美國 63/332,628
2022/07/15 美國 63/389,444
(71) 申請人：美商凱德蒙有限責任公司 (美國) KADMON CORPORATION, LLC (US)
美國
(72) 發明人：卡特勒 科里 CUTLER, COREY S. (CA)；德飛利浦 撒迦利亞 DEFILIPP,
ZACHARIAH MICHAEL (US)；金 惠淑 KIM, HAESOOK T. (US)
(74) 代理人：何愛文；王仁君
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：17 共 144 頁

(54) 名稱

移植後肺部病症的治療方法

(57) 摘要

本公開文本總體上涉及通過投予貝魯舒地爾對在肺移植後患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD)、在肺移植後患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 或在同種異體造血幹細胞移植後患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的患者的治療。

The present disclosure relates generally to the treatment of patients with chronic lung allograft dysfunction (CLAD) following lung transplantation, with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following lung transplantation, or with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, by administering belumosudil.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 移植後肺部病症的治療方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING LUNG DISORDERS FOLLOWING
TRANSPLANTATION

【中文】

本公開文本總體上涉及通過投予貝魯舒地爾對在肺移植後患有慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)、在肺移植後患有閉塞性細支氣管炎症候群(BOS) 或在同種異體造血幹細胞移植後患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的患者的治療。

【英文】

The present disclosure relates generally to the treatment of patients with chronic lung allograft dysfunction (CLAD) following lung transplantation, with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following lung transplantation, or with bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, by administering belumosudil.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 移植後肺部病症的治療方法

【英文發明名稱】 METHODS OF TREATING LUNG DISORDERS FOLLOWING TRANSPLANTATION

【技術領域】

【0001】 本公開文本總體上涉及通過投予貝魯舒地爾（belumosudil）對在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後患有肺部障礙的患者的治療，所述肺部障礙包括慢性肺同種異體移植物功能障礙（chronic lung allograft dysfunction, CLAD）、限制性同種異體移植症候群（restrictive allograft syndrome, RAS）、閉塞性細支氣管炎症候群（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）。

【先前技術】

【0002】 慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）有兩種亞型：閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）和限制性同種異體移植症候群（RAS）。CLAD是肺移植後發病和死亡的主要原因。CLAD是由氣道（BOS）或肺實質（RAS）的炎性和纖維化變化引起的。CLAD的發病機制是由引起組織損傷和纖維化的免疫功能障礙和促纖維化途徑活化共同驅動的。

【0003】 在肺移植後接受者的治療中的護理標準包括CNI（他克莫司（tacrolimus）或環孢菌素）、抗增殖劑（麥考酚酯（mycophenolate）、硫唑嘌呤）和低劑量類固醇。CLAD的管理一直是中心特定的且令人失望的，目前尚無批准的療法。肺移植中心通常增加或修改基線免疫抑制方案，引入mTORi代替CNI或抗增殖劑，增加類固醇劑量，引入抗胸腺細胞球蛋白，以及在某些情況下引入體外光分離置換術（extracorporeal photopheresis, ECP）或不太常見的阿倫妥珠單抗（alemtuzumab, 抗CD52）。基於表明以下的研究經常使用大環內酯類抗生素阿奇黴素：阿奇黴素可以穩定部分CLAD患者的肺功能，通常是支氣管肺泡灌洗

液（broncho-alveolar lavage，BAL）嗜中性粒細胞增多的患者。然而，在大多數患者中，CLAD對移植物功能進行性下降無反應。綜上所述，這些證據凸顯了迫切的未滿足的需求以及研究新型療法的緊迫性，所述新型療法可以穩定CLAD患者的肺功能，從而潛在導致更好的總生存期。

【0004】 閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）是肺或同種異體造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）後最嚴重的併發症之一；然而，在全身性自身免疫病中和在暴露於環境污染物後也可以觀察到。肺移植後的BOS的特徵在於移植肺的上皮下結構的炎症和小氣道的失調修復；這導致纖維增生和上皮的異常再生，並導致瘢痕形成，從而導致氣道變窄、氣流受限，最後導致肺功能喪失（K.C. Meyer等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479-1503；Krishna, Rachana, and Tony I. Oliver. 「Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis).」(2017)；Mini-Series, Lung Transplantation. 「Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) following lung transplant.」 Am J Respir Crit Care Med 193 (2016): P19-P20）。BOS是肺移植或allo-HSCT後後期死亡和發病的主要原因。大約40%-50%的接受肺移植的患者在移植後5年內診斷為患有BOS，並且在該診斷後中位生存期為3-5年（K.C. Meyer等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479-1503；R.D. Yusen等人, The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation, J. Heart Lung Transplant. 33 (10) (2014) 1009-1024）。

【0005】 在HSCT後的BOS是由以下造成的：提供者免疫系統對小氣道進行免疫攻擊從而導致呼吸性細支氣管的纖維化變窄和後續閉塞。（Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation.

Blood 2017; 129(4): 448-455)。從歷史上看，造血幹細胞移植後BOS的治療選擇由標準cGVHD療法組成，所述標準cGVHD療法包括全身性皮質類固醇和免疫抑制劑，以期在發生不可逆損害之前干預疾病。在一項小型隨機化雙盲研究中，在造血幹細胞移植後患有輕度/重度BOS的患者中，吸入布地奈德/福莫特羅相比於安慰劑可顯著改善FEV1。（Bergeron A等人 Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(11): 1242-1249）。一項評價吸入氟替卡松、阿奇黴素和孟魯司特的組合（FAM）以及短暫類固醇脈衝的II期試驗表明，這種治療方法可限制新發BOS的肺功能下降。（Williams KM等人 Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(4): 710-716）。類似地，其他免疫抑制或免疫調節治療劑可以阻止疾病進展，但很少改善肺功能或症狀。（Brownback KR等人 Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. J Clin Apher 2016; 31(4): 347-352；Brownback KR等人 Effect of Rituximab on Pulmonary Function in Bronchiolitis Obliterans Syndrome due to Graft-Versus-Host-Disease. Lung 2017; 195(6): 781-788）。因此，對HSCT後BOS的新型治療方法的需求仍然沒有得到滿足。

【發明內容】

【0006】 本公開文本提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-喹啶啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的方法。

【0007】 本公開文本提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡啶-5-基胺基)-2-喹啶啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上

可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法。

【0008】 本公開文本還提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的方法，其中所述受試者患有輕度至中度閉塞性細支氣管炎症候群或早期閉塞性細支氣管炎症候群。

【0009】 本公開文本另外提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0010】 在一些實施例中，慢性肺同種異體移植物功能障礙包括閉塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，慢性肺同種異體移植物功能障礙包括限制性同種異體移植症候群。在一些實施例中，受試者患有輕度閉塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，受試者患有中度閉塞性細支氣管炎症候群。

【0011】 在一些實施例中，可以將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者。在一些實施例中，可以將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者，其中將貝魯舒地爾以28天週期投予，其中週期數的範圍為3-15。在一些實施例中，所述週期數大於3、4、5、10、15、20、25或30，或直到實現期望的反應為止。

【0012】 通過參考詳細描述和實例可以更全面理解本發明實施例，詳細描述和實例旨在舉例說明非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1是描述了實例1的對貝魯舒地爾的IIa期開放標籤劑量探索研究的CONSORT流程圖。

【0014】 圖2是安全性群體中ORR亞組分析的森林圖（forest plot）。亞組是基於基線評估定義的。

【0015】 圖3A描述了反應者中器官系統的最佳個體反應。n = 整體嚴重程度評級的反應者群體的數量和基線涉及的特定器官的數量。百分比是基於對應的n計算的。

【0016】 圖3B是安全性群體中所有患者的反應和進展熱圖。(A) 器官的最佳反應。(B) 進展時或研究結束時的器官反應。在11名關節中有進展的患者中，七名患者的P-ROM減少僅一個單位。

【0017】 圖4描述了貝魯舒地爾反應者中到反應所用的時間。百分比是基於反應者群體的數量計算的。

【0018】 圖5描述了反應者中選定器官的到反應所用的時間。百分比是基於反應者群體的數量計算的。

【0019】 圖6A描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞，全部）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0020】 圖6B描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞反應者）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0021】 圖6C描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞無反應者）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0022】 圖7是描述了實例2的對貝魯舒地爾的II期隨機化研究的CONSORT流程圖。

【0023】 圖8是ORR亞組分析（mITT）的森林圖。在mITT群體中所分析的所有亞組中均觀察到高ORR，並且不論先前治療如何，功效都維持。入組之前cGVHD持續時間的50百分位為29個月。在開始針對cGVHD進行新的全身性治療時或之後進行的反應評估被排除在分析之外。

【0024】 圖9描述了mITT群體中器官系統的ORR。mITT群體中器官特異性分析證明了皮膚、眼、嘴、肝、肺、關節/筋膜、上胃腸道、下胃腸道和食道中的ORR。在所有受影響的器官中都看到CR。

【0025】 圖10A描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。反應者群體中DOR的Kaplan-Meier圖。DOR被定義為從反應直至文件記錄的進展或開始另一個cGVHD系統治療的時間；持久性資料不斷成熟。

【0026】 圖10B描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。mITT群體中估計FFS（包括失效原因）的Kaplan-Meier曲線。FFS被定義為不存在cGVHD治療變化、NRM和惡性腫瘤復發。

【0027】 圖10C描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。mITT群體中估計OS的Kaplan-Meier曲線。

【0028】 圖11描述了實例2的臨床研究設計。

【0029】 圖12描述了實例3的59名受試者中FEV1占預測值百分比相對於基線的最佳變化。虛線分別表示5%和10%的絕對改善。基線NIH肺得分為1、2或3。每個條代表一名單獨的受試者。

【0030】 圖13描述了實例3的59名受試者中肺的Lee症狀量表（LSS）相對於基線的最佳變化。LSS肺得分（白色）根據基線NIH肺得分分組。10分的變化（相對於基線得分的標準差的一半）被視為具有臨床意義。單獨受試者的%FEV1相對於基線的相應最佳變化以黑色示出。

【0031】 圖14是BOS中的疾病和症狀的最佳反應指標的熱圖。示出了所有59名受試者的基線特徵以及肺反應的多種指標的最佳改善。表9B提供了指標的詳細定義。圖14中使用的縮寫如下：cGVHD：慢性移植物抗宿主病；F：女性；

FEV1：第1秒用力呼氣量；M：男性；mod：中度；NIH：美國國立衛生研究院；NR：無反應；PD：疾病進展；PFT：肺功能測試；PR：部分反應；SD：疾病穩定；Sev：重度；Unk：未知。

【0032】 圖15A至圖15G描述了BOS中的疾病和症狀的多個指標之間的相關性。對583個配對時間點的分析發現，在PFT評價（%FEV1或以L計的FEV1）與症狀指標（LSS肺分項得分或NIH肺症狀得分）之間缺乏顯著關聯。

【0033】 圖16描述了在進行貝魯舒地爾療法時收集的所有FEV1占預計值%測量值的跡線。圖形表示展示了實例3的受試者的FEV1占預計值%測量值，這些受試者是以黑色示出的反應者（根據NIH標準的PR或CR，n = 19）和以白色示出的非反應者（n = 40）。使用局部加權平滑（LOESS技術）生成反應者和非反應者的擬合線，以直觀地呈現FEV1占預計值%與反應之間的關係隨時間的變化。

【0034】 圖17示出了根據NIH反應標準得出的實例3的受試者的肺cGVHD的最佳ORR。

【實施方式】

定義

【0035】 「閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）」可在肺移植或造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）後發生。HSCT後的BOS也稱為肺cGVHD，肺cGVHD或累及肺的cGVHD。cGVHD的病理生理學可以分為三個階段：由於組織損傷所致的早期炎症、適應性免疫系統失調、以及慢性炎症和異常組織修復伴有纖維化。BOS的診斷基於阻塞的發生（以第1秒用力呼氣量[FEV1] (forced expiratory volume in 1 s)減少來衡量）、沒有限制（用力肺活量[forced vital capacity，FVC]或肺總量減少）以及在電腦斷層掃描中觀察到不存在陰影（K.C. Meyer, G. Raghu, G.M. Verleden等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, *Eur. Respir. J.* 44 (6) (2014) 1479-1503；G.M. Verleden, A.R. Glanville,

E.D. Lease等人, Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT, *J. Heart Lung Transplant.* 38 (5) (2019) 493-503)。特別是, FEV1已被鑒定為allo-HSCT或肺移植後BOS的預後標記物(J.H. Ahn, K.W. Jo, J.W. Song等人, Prognostic role of FEV1 for survival in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Clin. Transplant.* 29 (12) (2015) 1133-1139)。

【0036】 肺移植或HSCT後發生的BOS可以在不同的進展階段被診斷出。已用於對HSCT後與cGVHD相關的BOS進行評分的NIH肺症狀得分系統可用於鑒定和/或監測BOS狀態和進展, 包括輕度BOS、中度BOS和重度BOS。術語「NIH肺症狀得分」或「NIH cGVHD肺得分」是基於臨床症狀的範圍為0至3的得分。得分0用於無症狀, 得分1用於上樓梯時呼吸短促的症狀, 得分2用於在平地上呼吸短促的症狀, 並且得分3用於休息時或需要氧氣時呼吸短促的症狀。如本文所用, 術語「輕度BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為1, 而術語「中度BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為2。術語「重度BOS」是指受試者的NIH症狀得分為3。

【0037】 「早期階段」BOS包括輕度和中度BOS二者, 並且也可以稱為「早期BOS」。在一些實施例中, 術語「早期BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為1或2。在一些實施例中, 「重度BOS」或「晚期階段BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為3。

【0038】 術語「同種異體造血幹細胞移植(allo-HSCT)」也稱為骨髓移植或幹細胞移植或「同種異體造血細胞移植(allo-HCT)」, 是指其中將來自提供者的造血細胞移植到非同卵孿生的接受者體內的細胞移植。用於同種異體移植的造血幹細胞的來源可以是周邊血液幹細胞(PBSC)或骨髓(BM)。在一些情況下, 可以使用臍帶血。提供者和接受者可以是人白細胞抗原(HLA)基因相合的, 如兄弟姐妹。提供者和接受者可以是僅半相合(單倍體相合)的父母和

貝魯舒地爾甲磺酸鹽是幾乎不溶於水、微溶於甲醇和DMF並且可溶於DMSO的黃色粉末。貝魯舒地爾片劑用於口服投予。每個片劑含有200 mg游離鹼，相當於242.5 mg 貝魯舒地爾甲磺酸鹽。所述片劑還含有以下非活性成分：微晶纖維素、羥丙甲纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠態二氧化矽和硬脂酸鎂。片劑薄膜由聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦和氧化鐵黃組成。

【0041】 貝魯舒地爾描述在以下美國專利中：美國專利號8,357,693、美國專利號9,815,820、美國專利號10,183,931和美國專利號10,696,660。

【0042】 用於美國國立衛生研究院（National Institutes of Health，NIH）定義的中度至重度慢性移植物抗宿主病（cGVHD）的一線療法是單獨使用皮質類固醇或與西羅莫司或鈣調磷酸酶抑制劑組合使用。（Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ 等人: A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica* 103:1915-1924, 2018）。然而，高達70%的患者需要另外的線的治療。（Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K 等人: Epidemiology and real-world treatment of chronic graft-versus-host disease post allogeneic hematopoietic cell transplantation: A US claims analysis. Presented at ASH 2019, Orlando, FL, December 7-10, 2019；Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L 等人: Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 24:555-562, 2018: Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015）。此外，長期使用皮質類固醇與顯著副作用相關。（*Biol Blood Marrow Transpl* 24:555-562, 2018: Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015；MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR: Chronic graft-versus-host disease: Biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 129:13-21, 2017）。用於治療cGVHD的皮質類固醇療法的例子包括但不限於潑尼松（prednisone）、潑尼松龍（prednisolone）、甲基潑尼松龍（methylprednisolone）、

布地奈德 (budesonide)。

【0043】 肺功能測試 (PFT) 測量肺容積、容量、流速和氣體交換。肺量計法或體積描記法可用於獲得測量值。肺量計法是一種生理測試，其測量相對於時間的吸氣和呼氣能力。肺量計法的主要結果是用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 和用力呼氣量 (forced expiratory volume, FEV)。肺量計法程序有3個階段：1) 最大吸氣；2) 呼氣的「爆發」；3) 持續完全呼氣到測試結束。肺活量 (vital capacity, VC) 是從完全吸氣排出至殘氣量的氣體容積。FVC 涉及患者以最快速度和最大力量呼氣。第1秒用力呼氣量 (FEV1) 是在最大吸氣後用力呼氣期間的第一秒內呼出的空氣容積，以升計。正常情況下，在第一秒內至少80%的用力肺活量 (FVC) 被呼出。肺體積描記法可用於測量肺總量；在正常呼出時肺部剩餘的空氣量-稱為功能殘氣量 (functional residual capacity, FRC)；以及在盡可能多地呼出時剩餘的氣量或殘氣量 (residual capacity, RC)。放射學也可用於測量肺功能，如吸氣和呼氣胸部CT掃描、18-氟去氧葡萄糖正電子發射斷層成像或MRI。

【0044】 Lee症狀量表 ([44] Lee Symptom Scale, LSS) 匯總得分測量對患者的功能和康樂的影響。Lee症狀量表是開發用於測量cGVHD的症狀的30個專案的量表，並且描述在Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8:444-452中。

【0045】 如本文所用，術語「治療線 (line of treatment)」或「療法線 (line of therapy)」描述了隨著患者的疾病進展給予患者不同療法的順序或次序。初始治療 (一線療法) 可能不起作用或可能在一段時間後停止起作用。在這種一線療法中止之後，可以給予第二種不同的治療 (二線療法)。當二線療法不起作用或停止起作用時，可以給予後續線的治療。一些患者在疾病的過程中可能被投予多線療法。用於治療cGVHD的先前全身性治療的例子包括但不限於潑尼松 (prednisone)、他克莫司 (tacrolimus)、ECP、西羅莫司 (sirolimus)、依魯

替尼 (ibrutinib)、盧梭替尼 (ruxolitinib)、MMF、利妥昔單抗 (rituximab)、MTX、環孢菌素 (cyclosporine)、伊馬替尼 (imatinib)、伊沙佐米 (ixazomib) 和奧法木單抗 (ofatumumab)。

【0046】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」包括動物或人類。

【0047】 臨床終點的例子包括以下。總反應率 (overall response rate, ORR) 是指研究或治療組中在某一時間段內對治療有部分反應 (partial response, PR) 或完全反應 (complete response, CR) 的人的百分比。無失效生存期 (Failure-free survival, FFS) 意指從第一劑貝魯舒地爾到失效事件的時間，或開始貝魯舒地爾與添加新的cGVHD療法、潛在疾病的復發、或非復發死亡 (nonrelapse mortality, NRM) 之間的間隔。總生存期 (overall survival, OS) 意指從疾病的診斷日期或治療開始之日起的時間長度。反應持續時間 (duration of response, DOR) 意指從初始反應 (例如, PR或CR) 直至文件記錄的cGVHD從最佳反應起的進展的時間、從初始反應到另外的系統cGVHD療法開始或死亡的時間。距下一次治療的時間 (TTNT) 意指距開始後續的系統cGVHD療法的時間。

【0048】 類固醇難治性 (steroid-refractory, SR) cGVHD被定義為以 ≥ 1 mg/kg/天使用潑尼松持續1-2週時的cGVHD進展，或以 ≥ 0.5 mg/kg/天持續1-2個月時的穩定cGVHD。

【0049】 免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy, IST) 典型地在allo-HSCT之後被投予至少六個月以預防GVHD。IST的例子包括西羅莫司、潑尼松和鈣調磷酸酶抑制劑，如他克莫司和環孢菌素。

【0050】 BOS可以在同種異體HSCT和肺移植後發生。肺移植後和同種異體HSCT後閉塞性細支氣管炎症候群是不同的疾病，但臨床、成像和功能特徵在兩種情形下相似，並且包括進行性呼吸困難，其最終與慢性咳嗽、痰液生成、鼻塞和可導致呼吸衰竭的進行性氣流受限相關。

【0051】 慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 有兩種亞型：閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 和限制性同種異體移植症候群 (RAS)。CLAD是肺移植

後發病和死亡的主要原因。CLAD是由氣道（BOS）或肺實質（RAS）的炎性和纖維化變化引起的。CLAD的發病機制是由免疫失調驅使的，所述免疫失調導致組織損傷和後續促纖維化介質分泌。CLAD的潛在機制顯現與同種異體造血幹細胞移植後肺的慢性移植物抗宿主病（chronic graft-versus-host disease, cGVHD）中發現的那些機制相似。

【0052】 CLAD的命名通常描述如下：

CLAD分期	標準
CLAD 0	當前FEV ₁ > 80% FEV ₁ PTBL
CLAD 1	當前FEV ₁ > 65%-80% FEV ₁ PTBL
CLAD 2	當前FEV ₁ > 50%-65% FEV ₁ PTBL
CLAD 3	當前FEV ₁ > 35%-50% FEV ₁ PTBL
CLAD 4	當前FEV ₁ ≤ 35% FEV ₁ PTBL

縮寫：CLAD = 慢性肺同種異體移植物功能障礙；FEV₁ = 1秒用力呼氣量；PTBL = 移植後基線。參見Verleden等人 Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):493-503。

【0053】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。在一些實施例中，CLAD包括閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）。在一些實施例中，CLAD包括限制性同種異體移植症候群（RAS）。在一些實施例中，CLAD是1期或2期。在一些實施例中，CLAD是1期、2期或3期。在一些實施例中，CLAD是1期、2期、3期或4期。在一些實施例中，CLAD是1期。在一些實施例中，CLAD是2期。在一些實施例中，受試者患有輕度BOS。在一些實施例中，受試者患有中度BOS。在一些實施例中，受試者患有早期BOS。在一些實施例中，受試者未患有重度BOS。

【0054】 在一些實施例中，本文提供了治療診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的BOS，所述

方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0055】 在一些實施例中，本文提供了治療診斷為患有慢性肺同種異體移植功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的RAS，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0056】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。

【0057】 在一些實施例中，本文提供了治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。

【0058】 在一些實施例中，本文提供了治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾），其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。在一些實施例中，受試者是人類。在一些實施例中，受試者患有輕度BOS。在一些實施例中，受試者患有中度BOS。在一些實施例中，受試者未患有重度BOS。

【0059】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺

基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者的藥劑的用途。在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者。

【0060】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的藥劑的用途。在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者。

【0061】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的受試者的藥劑的用途，視情況地其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【0062】 在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的受試者，視情況地其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【0063】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者的方法，所述方法包括將2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-喹啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽 (貝魯舒地爾) 以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予於有需要的受試者。在一些實施例中，受試者是人類。

【0064】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括將2-{3-[4-(1*H*-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於有需要的受試者。在一些實施例中，受試者是人類。

【0065】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0066】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的BOS，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0067】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的RAS，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0068】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於有需要的受試者，其中將貝魯舒地爾以28天週期投予，其中週期數的範圍為3至15。在一些實施例中，所述週期數大於3、4、5、10、15、20、25或30，或直到實現期望的反應為止。在一些實施例中，投予貝魯舒地爾，直到實現期望的反應為止。在一些實施例中，期望的反應不包括進一步的疾病進展。在一些實施例中，期望的反應包括減緩疾病進展。在一些實施例中，期望的反應不包括肺功能的進一步下降。在一些實施例中，期望的反應包括減緩肺功能下降。在一些實施例中，投予貝魯舒地爾，直到沒有疾病進展為止。在一些實施例中，

投予貝魯舒地爾，直到肺功能沒有下降為止。在一些實施例中，受試者是人類。

【0069】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括將貝魯舒地爾以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予於有需要的受試者。

【0070】 在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從4個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從6個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從7個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從8個週期至反應喪失。

【0071】 在一些實施例中，所述同種異體造血幹細胞移植是相合的HSCT。在一些實施例中，所述同種異體造血幹細胞移植是單倍體相合HSCT。

【0072】 在一些實施例中，將貝魯舒地爾以28天週期投予。

【0073】 在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3至15。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3至14、從3至13、從3至12、從3至11、從3至10、從3至9、從3至8、從3至7、從3至6、從3至5或從3至4。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至11。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從6至12。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至10、從5至9或從5至8。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至7。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至6。在一些實施例中，所述週期數為5。在一些實施例中，所述週期數為6。在一些實施例中，所述週期數為7。在一些實施例中，所述週期數為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

【0074】 在一些實施例中，將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者。在一些實施例中，劑量為每天200 mg。在一些實施例中，劑量為每天兩次200 mg。在一些實施例中，劑量為每天400 mg。

【0075】 在一些實施例中，肺部的治療反應由NIH肺症狀得分和肺功能測試中的至少一種定義。在一些實施例中，肺部的治療反應僅由肺功能測試定義。在

一些實施例中，肺部的治療反應僅由NIH肺症狀得分定義。在一些實施例中，通過肺量計法獲得肺功能測試測量值。在一些實施例中，通過體積描記法（plethysmography）獲得肺功能測試測量值。

【0076】 在一些實施例中，肺部的治療反應由%FEV1的測量值定義。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線的改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 5\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 10\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 20\%$ 的絕對改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 1\%$ 、 $\geq 2\%$ 、 $\geq 3\%$ 、 $\geq 4\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 6\%$ 、 $\geq 7\%$ 、 $\geq 8\%$ 、 $\geq 9\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 11\%$ 、 $\geq 12\%$ 、 $\geq 13\%$ 、 $\geq 14\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 16\%$ 、 $\geq 17\%$ 、 $\geq 18\%$ 、 $\geq 19\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 21\%$ 、 $\geq 22\%$ 、 $\geq 23\%$ 、 $\geq 24\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 26\%$ 、 $\geq 27\%$ 、 $\geq 28\%$ 、 $\geq 29\%$ 或 $\geq 30\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線約5%至約30%的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線約10%至約30%的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線約20%至約30%的絕對改善。

【0077】 在一些實施例中，肺部的治療反應由以mL計的FEV1的測量值定義。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了FEV1相對於基線至少200 mL的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了FEV1相對於基線至少100 mL的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷FEV1相對於基線至少50 mL、至少100 mL、至少150 mL、至少200 mL、至少250 mL、至少300 mL的改善。

【0078】 在一些實施例中，在基線和週期2-5的第1天評價FEV1。在一些實施例中，在基線和在從第2週期第1天開始每個週期的第1天評價FEV1。

【0079】 在一些實施例中，所述改善在至少兩次連續的FEV1評價內維持。在

一些實施例中，所述改善在至少三次連續的FEV1評價內維持。在一些實施例中，所述改善在至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連續的FEV1評價內維持。

【0080】 在一些實施例中，肺部的治療反應是完全反應。在一些實施例中，肺部的治療反應是部分反應。在一些實施例中，肺部的治療反應是疾病穩定。在一些實施例中，肺部的治療反應由根據僅%FEV1的測量值得出的部分反應升級到根據NIH肺症狀得分的測量值得出的完全反應。

【0081】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為2。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為3。

【0082】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為1，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為2，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。

【0083】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為2，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為1。

【0084】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症

狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為2。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為2。

【0085】 在一些實施例中，根據Lee症狀量表肺得分來測量肺部的治療反應。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少10分。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少5分。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分。

【0086】 在一些實施例中，受試者患有慢性移植抗宿主病並且已經發生一個至三個線的針對慢性移植抗宿主病的全身性治療的失敗。在一些實施例中，受試者患有慢性移植抗宿主病並且已經發生先前至少兩個線的針對慢性移植抗宿主病的全身性治療的失敗。在一些實施例中，受試者患有慢性移植抗宿主病並且已經發生先前兩至五個線的針對慢性移植抗宿主病的全身性治療的失敗。在一些實施例中，受試者已經發生先前至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個線的針對慢性移植抗宿主病的全身性治療的失敗。

【0087】 在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了對針對移植抗宿主病的最後一次治療的完全反應。在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了對針對移植抗宿主病的最後一次治療的部分反應。在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了針對移植抗宿主病的最後一次治療期間疾病穩定。

【0088】 在一些實施例中，針對慢性移植抗宿主病的先前線的全身性治療已經中止。

【0089】 在一些實施例中，所述先前全身性治療線選自潑尼松、他克莫司、ECP、西羅莫司、依魯替尼、盧梭替尼、MMF、利妥昔單抗、MTX、環孢菌素、伊馬替尼、伊沙佐米和奧法木單抗。

【0090】 在一些實施例中，所述cGVHD是類固醇難治性（SR）cGVHD。

【0091】 在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，所述伴隨的皮質類固醇療法選自潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍和布地奈德。在一些實施例中，所述伴隨的皮質類固醇療法是潑尼松。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減小。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減小至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%或至少約70%。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減少從約10%至約70%、從約15%至約65%、從約20%至約60%、從約30%至約60%、從約35%至約60%、從約40%至約60%或從約45%至約55%。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法中止。

【0092】 在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的鈣調磷酸酶（calcineurin）抑制劑療法。

【0093】 在一些實施例中，受試者已接受同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植。在一些實施例中，受試者正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法。在一些實施例中，受試者正在接受糖皮質激素療法。在一些實施例中，受試者正在接受通常不被視為免疫抑制性的一種或多種伴隨療法。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的體外光分離置換術（extracorporeal photopheresis, ECP）。在一些實施例中，在至少2個月的皮質類固醇療法之後，受試者具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義。在一些實施例中，受試者已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療。在一些實施例中，受試者具有> 40的Karnofsky體力量表。在一些實施例中，受試者具有≥

$1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒細胞絕對計數(在先前一週內未使用髓樣生長因子)和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板計數(在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物)。在一些實施例中,受試者具有 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)的總膽紅素、 $\leq 3 \times$ ULN的ALT和AST、和 ≥ 30 mL/min/1.73 m²的腎小球濾過率(glomerular filtration rate, GFR)(使用4變數腎病飲食改良(4-Variable Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-4)變數公式)。在一些實施例中,受試者未懷孕。

【0094】 在一些實施例中,受試者具有以下特徵中的至少一個:已接受同種異體骨髓移植;已接受造血幹細胞移植;正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法;正在接受糖皮質激素療法;正在接受一種或多種通常不被視為免疫抑制性的伴隨療法;正在接受伴隨的體外光分離置換術[ECP];在至少2個月的皮質類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現,如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義;已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療;Karnofsky體力量表 > 40 ;嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (在先前一週內未使用髓樣生長因子)和血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ (在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物);總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN),ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN,以及腎小球濾過率(GFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m²(使用4變數腎病飲食改良(MDRD-4)變數公式);未懷孕。

【0095】 在一些實施例中,受試者沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療。在一些實施例中,受試者未患有急性GVHD。在一些實施例中,受試者未懷孕或不在哺乳期。在一些實施例中,受試者沒有正在服用通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的任何藥物或為中度或強CYP3A4誘導劑的任何藥物。在一些實施例中,受試者沒有精神疾病控制不佳的病史。在一些實施例中,受試者沒有冠狀動脈疾病史。在一些實施例中,受試者在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒,其被定義為男性每週攝入 > 14 杯酒或女性每週攝入 > 7 杯酒(其中大約10 g酒精等於一「杯」單位,並且一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一

杯4盎司葡萄酒)。在一些實施例中，受試者沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）或活動性C型肝炎病毒（HCV）或B型肝炎病毒（HBV）的病史。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌。在一些實施例中，受試者沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發。在一些實施例中，受試者先前未暴露於貝魯舒地爾或沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性。在一些實施例中，受試者沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR（mammalian target of rapamycin，哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）抑制劑。在一些實施例中，受試者不具有> 450毫秒的QTcF。

【0096】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療；未患有急性GVHD；未懷孕或不在母乳期；沒有正在服用任何通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物；沒有精神疾病控制不良的病史；沒有冠狀動脈疾病史；在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒，其被定義為男性每週攝入> 14杯酒或女性每週攝入> 7杯酒（其中大約10 g酒精等於一「杯」單位，並且一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒）；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）史；沒有活動性C型肝炎病毒（HCV）史；沒有B型肝炎病毒（HBV）史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR（哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）抑制劑；並且不具有> 450毫秒的QTcF。

【0097】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：已接受同種

異體骨髓移植；已接受造血幹細胞移植；正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法；正在接受糖皮質激素療法；正在接受一種或多種通常不被視為免疫抑制性的伴隨療法；正在接受伴隨的體外光分離置換術[ECP]；在至少2個月的皮質類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義；已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療；Karnofsky體力量表> 40；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ （在先前一週內未使用髓樣生長因子）和血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ （在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物）；總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限（ULN），ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN，以及腎小球濾過率（GFR） ≥ 30 mL/min/1.73 m²（使用4變數腎病飲食改良（MDRD-4）變數公式）；未懷孕或不在哺乳期；沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療；未患有急性GVHD；沒有正在服用任何通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物；沒有精神疾病控制不良的病史；沒有冠狀動脈疾病史；在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒，其被定義為男性每週攝入> 14杯酒或女性每週攝入> 7杯酒（其中大約10 g酒精等於一「杯」單位，並且一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒）；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）史；沒有活動性C型肝炎病毒（HCV）史；沒有B型肝炎病毒（HBV）史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR（哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）抑制劑；並且不具有> 450毫秒的QTcF。

【0098】 在一些實施例中，受試者已接受同種異體造血細胞移植。在一些實施例中，受試者先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性治療。在一些實施例中，受試者已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法。在

一些實施例中，受試者具有持續性cGVHD表現。在一些實施例中，受試者具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒細胞絕對計數和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板計數。在一些實施例中，受試者具有 $\leq 3 \times ULN$ 的ALT和AST、 $\leq 1.5 \times ULN$ 的總膽紅素以及 $\geq 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 的腎小球濾過率（GFR）（使用MDRD-4變數公式）。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 40 \text{ kg}$ 的體重。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法。在一些實施例中，受試者正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種。

【0099】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一種：已接受同種異體造血細胞移植；先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性治療；已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法；具有持續性cGVHD表現；具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ ；ALT和AST $\leq 3 \times ULN$ ，總膽紅素 $\leq 1.5 \times ULN$ ，以及腎小球濾過率（GFR） $\geq 30 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ （使用MDRD-4變數公式）；體重 $\geq 40 \text{ kg}$ ；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法；以及正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種。

在一些實施例中，受試者沒有正在接受系統cGVHD治療。在一些實施例中，受試者沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發。在一些實施例中，受試者沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療。在一些實施例中，受試者沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）或C型肝炎病毒（HCV）的病史或B型肝炎病毒（HBV）的病史。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、

宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月內穩定的攝護腺癌。在一些實施例中，受試者先前未暴露於貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性。在一些實施例中，受試者不具有 > 480 毫秒的QTc(F)。在一些實施例中，受試者不具有 $\leq 39\%$ 的FEV1或3的肺得分。

【0100】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：沒有正在接受系統cGVHD治療；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發；沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）的病史；沒有C型肝炎病毒（HCV）；沒有B型肝炎病毒（HBV）的病史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月內穩定的攝護腺癌；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；不具有 > 480 毫秒的QTc(F)；以及不具有 $\leq 39\%$ 的FEV1或3的肺得分。

【0101】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一種：已接受同種異體造血細胞移植；先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性治療；已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法；具有持續性cGVHD表現；具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ ；ALT和AST $\leq 3 \times ULN$ ，總膽紅素 $\leq 1.5 \times ULN$ ，以及腎小球濾過率（GFR） ≥ 30 mL/min/1.73 m²（使用MDRD-4變數公式）；體重 ≥ 40 kg；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法；正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種；沒有正在接受系統cGVHD治療；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發；沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）的病史；沒有C型肝炎病毒（HCV）；沒有B型肝炎病毒（HBV）的病史；在先

前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月內穩定的攝護腺癌；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；不具有 > 480 毫秒的QTc(F)；以及不具有 $\leq 39\%$ 的FEV1或3的肺得分。

【0102】 在一些實施例中，受試者為至少18歲。在一些實施例中，受試者在至少一年前接受了雙側肺移植。在一些實施例中，受試者在先前9個月內接受了對CLAD的診斷。在一些實施例中，受試者患有1期或2期CLAD，並且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1。在一些實施例中，受試者患有進行性CLAD。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，受試者正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法。在一些實施例中，受試者先前接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數。

【0103】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：至少18歲；在至少一年前接受了雙側肺移植；在先前9個月內接受了對CLAD的診斷；患有1期或2期CLAD，並且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1；患有進行性CLAD；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法；先前已接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週；以及具有 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數。

【0104】 在一些實施例中，受試者不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1（CLAD 3和4）。在一些實施例中，受試者不耐受貝魯舒地爾或其任何組分。在一些實施例中，受試者未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症。在一些實施例中，受試者未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治療性療法後的低危攝護腺癌。在一些實施例中，受試者未患有未經治療的症狀性胃食管反流病

(GERD)。在一些實施例中，受試者在室內空氣中不具有 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧。在一些實施例中，受試者不具有已知的QT間期延長(> 480 毫秒)。在一些實施例中，除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，受試者尚未接受針對CLAD的先前療法。在一些實施例中，受試者先前尚未接受貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性。

【0105】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1 (CLAD 3和4)；不耐受貝魯舒地爾或其任何組分；未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症；未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降；在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌；未患有未經治療的症狀性胃食管反流病(GERD)；在室內空氣中不具有 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧；不具有已知的QT間期延長(> 480 毫秒)；除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，尚未接受針對CLAD的先前療法；先前尚未接受貝魯舒地爾；以及不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性(hypersensitivity)。

【0106】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：至少18歲；在至少一年前接受了雙側肺移植；在先前9個月內接受了對CLAD的診斷；患有1期或2期CLAD，並且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1；患有進行性CLAD；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法；先前已接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週；具有 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數；不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1 (CLAD 3和4)；不耐受貝魯舒地爾或其任何組分；未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症；未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降；在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌；未患有未經治療的症

狀性胃食管反流病（GERD）；在室內空氣中不具有 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧；不具有已知的QT間期延長（ > 480 毫秒）；除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，尚未接受針對CLAD的先前療法；先前尚未接受貝魯舒地爾；以及不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性。

實例

實例1：貝魯舒地爾的IIa期標記開放式劑量探索研究

受試者合格性

【0107】 合格的患者是同種異體骨髓移植或同種異體造血細胞移植（alloHCT）接受者，年齡 ≥ 18 歲，在接受了一至三個線的先前全性治療之後有持續性cGVHD表現，並且所述患者正在接受使用或不使用鈣調磷酸酶抑制劑和/或並行的體外光分離置換法的皮質類固醇治療。繼續貝魯舒地爾，直到cGVHD進展或不可接受的毒性為止。

【0108】 入選標準。至少18歲的成年男性和女性受試者，其進行過同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植。在進入研究時接受過針對cGVHD的糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法或僅糖皮質激素療法。僅使用鈣調磷酸酶療法而未使用糖皮質激素療法的參與者不合格。參與者還接受過其他被視為不具有免疫抑制性的療法（如體外光分離置換術；ECP），根據具體情況考慮入組本研究。在至少2個月的類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年美國國立衛生研究院cGVHD臨床試驗標準共識發展專案所定義。不超過3個線的針對cGVHD的先前治療。Karnofsky體力量表大於（ $>$ ）40。在入組之前14天期間評價的適當的器官和骨髓功能如下：嗜中性粒細胞絕對計數大於或等於（ \geq ） $1.5 \times 10^9/L$ （在進入研究1週內未使用髓樣生長因子）；血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ （在進入研究2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物）；足夠的安全性實驗室值：總膽紅素小於或等於（ \leq ） $1.5 \times$ 正常值上限（ULN）；ALT和AST \leq

3 * ULN；腎小球濾過率 ≥ 30 毫升/分鐘/1.73平方米 (mL/min/1.73 m²) (使用4變數腎病飲食改良變數公式)。

【0109】 排除標準。懷孕或哺乳期的女性參與者。在進入研究28天內接受過研究性GVHD治療。患有急性GVHD。已服用任何已知為細胞色素 (CY) P3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物。使得參與者不適合於研究 (由研究者認為) 的重度疾患或任何其他病症的病史或其他證據 (如精神疾病或冠狀動脈疾病控制不佳)。在進入研究之前6個月內經常飲酒和過量飲酒，其被定義為男性每週攝入 > 14 杯酒或女性每週攝入 > 7 杯酒。大約10克酒精等於一「杯」單位。一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒。已知有人類免疫缺陷病毒或活動性C型肝炎病毒或B型肝炎病毒的病史。在入組3年內被診斷為患有另一種惡性腫瘤 (不是進行移植的惡性腫瘤)，除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治療性切除後的低危攝護腺癌。篩選時潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病復發。先前曾暴露於貝魯舒地爾或具有已知的對貝魯舒地爾或任何其他Rho相關蛋白激酶2抑制劑的過敏/敏感性。服用其他針對GVHD的免疫抑制藥物，包括哺乳動物雷帕黴素靶蛋白抑制劑 (注：僅類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑和ECP是可接受的)。使用Fridericia公式，校正QT間期 > 450 毫秒。

研究設計和治療

【0110】 將患者入組到三個順序群組：群組一接受貝魯舒地爾 200 mg，每天一次；群組二接受貝魯舒地爾 200 mg，每天兩次 (一天兩次)；並且群組三接受貝魯舒地爾 400 mg，每天一次。(圖1) 在入組後續群組之前，在八名患者達到兩個月的治療之後分析每個先前群組的安全資料，以確保沒有安全信號。選擇2個月的時間範圍，因為迄今為止所有臨床顯著的貝魯舒地爾相關不良事件 (AE) 均在開始貝魯舒地爾的 ≤ 36 天內發生。沒有鑒定出安全隱患，從而允許

計畫劑量遞增。

【0111】 在28天週期內口服投予貝魯舒地爾，直到疾病進展或不可接受的毒性為止。進展是按照2014 NIH cGVHD共識標準定義的。每8週進行一次長期隨訪，直到研究收尾為止。在4週的貝魯舒地爾療法之後，可以由研究人員酌情決定逐漸減少皮質類固醇療法。在第一研究劑量的28天內進行篩選。在兩個週期之後，初始評估反應；然而，對此進行修改以評價在從第2週期第1天開始每個週期的第1天的反應。

研究終點

【0112】 主要功效終點是任何時間點處的ORR，其按照2014 NIH cGVHD共識標準被定義為實現了完全反應（CR）或部分反應（PR）的患者的比例。只有在貝魯舒地爾之後在接下來的線的治療之前的反應評估才被計入ORR。所有反應均由研究人員來評估。次要終點包括具有PR或CR、反應持續時間（DOR）、器官系統的反應率、LSS得分、皮質類固醇劑量減少、距下一次治療的時間（TTNT）、無失效生存期（FFS）和總生存期（OS）的最佳反應的患有類固醇依賴性cGVHD的患者的數量和百分比。通過整個研究期間的AE評估、體檢、生命體征測量、實驗室測試和心電圖評價貝魯舒地爾的安全性和耐受性。收集用劑前樣品進行藥效動力學（PD）評價，所述藥效動力學評價包括對周邊血液中的免疫細胞亞型的評估。

統計分析

【0113】 樣本量為每個群組16名患者，在研究中， ≥ 1 名研究參與者經歷潛在率 $\geq 14\%$ 的AE的概率 $> 90\%$ ，這是從對假定樣本量的概率計算推導而來的。假定最佳ORR為25%（這被確定為臨床上有意義的），則預期研究有大約90%的概率會顯示出每個群組 ≥ 2 名患者有反應。這項研究無法顯示出群組之間在功效、AE或PD分析方面的顯著差異。使用安全性群體進行主要分析，所述安全性群體被

定義為接受了 ≥ 1 個劑研究藥物治療的入組患者。使用Clopper-Pearson（精確）方法來構建ORR的雙側95% CI。使用Kaplan-Meier（K-M）方法來計算對FFS和OS的估計。

結果

受試者

【0114】 總共五十四名患者入組到序列群組中：群組1中17名患者，群組2中16名患者，以及群組3中21名患者（圖1）。截至此分析的資料截止日，中位數隨訪持續時間如下：群組1為36個月，群組2為32個月，並且群組3為24個月。總體中位數隨訪持續時間為29個月（範圍：1-39個月）。

【0115】 人口統計學和基線特徵在各群組之間是總體可比較的（表1、表2）。基線處的中位數年齡為52歲（範圍：20-75歲）。群組1的從cGVHD診斷到治療的中位數時間是最長的，為26個月（分別與群組2的18個月和群組3的16個月相比）。按照研究人員評估，78%的患者患有重度cGVHD。一半患者有 ≥ 4 個器官受累，並且與群組1中肺部受累患者（24%）和群組2中肺部受累患者（19%）相比，群組3中肺部受累患者（48%）更多。各群組的基線中位數皮質類固醇劑量（mg/kg/d，潑尼松當量）分別為0.22、0.19和0.17。群組1中的患者已經接受中位數為三個線的先前治療，而群組2和群組3中的患者已經接受中位數為兩個線的先前治療。73%（48名中有35名，六名患者的資料不可用）的患者對於其在研究入組之前的最後一個線的治療是難治性的。CONSORT圖（圖1）示出了患者的安排。中位數治療持續時間如下：群組1為8.5個月（範圍：2-39個月），群組2為7.5個月（範圍：1-35個月），並且群組3為9個月（範圍：1-29個月）。28%的患者已經接受了 > 18 個月的貝魯舒地爾。中止貝魯舒地爾的原因包括：cGVHD進展（ $n = 22$ ）、患者自願退出（ $n = 8$ ）、潛在疾病復發（ $n = 7$ ）、研究人員決定（ $n = 3$ ）、AE被認為可能與治療相關（ $n = 3$ ）以及死亡（ $n = 2$ ）。LTFU意指長期隨訪。

【0116】 表1.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	群組1	群組2	群組3	總計 (N = 54)
	KD025 200 mg, 每天一次 (n = 17)	KD025 200 mg, 一天兩次 (n = 16)	KD025 400 mg, 每天一次 (n = 21)	
中位數年齡, 歲 (範圍)	50 (20-63)	55 (30-75)	46 (25-75)	52 (20-75)
男性, n (%)	13 (77)	9 (56)	12 (57)	34 (63)
移植的適應症, n (%)				
AML	3 (18)	8 (50)	9 (43)	20 (37)
ALL	3 (18)	2 (13)	3 (14)	8 (15)
MDS	2 (12)	2 (13)	2 (10)	6 (11)
非霍奇金淋巴瘤	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
其他非霍奇金淋巴瘤	0	2 (13)	1 (5)	3 (6)
其他	6 (35)	2 (13)	4 (19)	12 (22)
預處理強度, n (%)^a				
骨髓破壞性	9 (53)	5 (31)	10 (48)	24 (44)
非骨髓破壞性	7 (41)	8 (50)	10 (48)	25 (46)
未知	1 (6)	3 (19)	1 (5)	5 (9)
幹細胞來源, n (%)^a				
周邊血液	15 (88)	15 (94)	18 (86)	48 (89)
骨髓	0	0	1 (5)	1 (2)
臍帶血	1 (6)	0	0	1 (2)
未知	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
提供者或接受者的HLA配型, n (%)^a				
相合	14 (82)	13 (81)	18 (86)	45 (83)
部分相合	3 (18)	3 (19)	2 (10)	8 (15)
未知	0	0	1 (5)	1 (2)
CMV陽性血清學狀況 (提供者/接受者), n (%)				
++	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
+/-	1 (6)	3 (19)	0	4 (7)
-/+	6 (35)	4 (25)	6 (29)	16 (30)
-/-	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
至少1名未知	3 (18)	1 (6)	3 (14)	7 (13)
從cGVHD診斷到入組的中位數時間, 月 (範圍)	26.4 (0.0-130.7)	18.0 (1.0-69.9)	16.0 (1.0-161.9)	20.0 (0.0-161.9)
cGVHD嚴重程度, n (%)^b				
重度	12 (71)	14 (88)	16 (76)	42 (78)
中度	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
輕度	0	0	1 (5)	1 (2)
器官受累				
器官受累中位數數量, n (範圍)	3 (2-6)	4 (1-7)	3 (2-7)	3 (2-7)
≥ 4個器官受累, n (%)	8 (47)	10 (63)	9 (43)	27 (50)
眼, n (%)	14 (82)	11 (69)	17 (81)	42 (78)
皮膚, n (%)	13 (77)	12 (75)	15 (71)	40 (74)
嘴, n (%)	13 (77)	11 (69)	11 (69)	35 (65)
關節和/或筋膜, n (%)	11 (65)	11 (69)	12 (57)	34 (63)
肺, n (%)	4 (24)	3 (19)	10 (48)	17 (32)
上胃腸道, n (%)	2 (12)	4 (25)	2 (10)	8 (15)
食道, n (%)	2 (12)	0	4 (19)	6 (11)

下胃腸道，n (%)	1 (6)	2 (13)	1 (5)	4 (7)
肝，n (%)	0	2 (13)	0	2 (4)
中位數Karnofsky體力狀況，n (%)				
≤ 50	0	0	1 (5)	1 (2)
60-70	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
80-90	13 (77)	12 (75)	14 (67)	39 (72)
100	0	0	0	0
先前療法特徵				
中位數先前LOT，n	3	2	2	3
≥ 2個先前LOT，n (%)	15 (88)	9 (56)	14 (67)	38 (70)
對先前LOT是難治性的，n (%) ^a	11/15 (73)	9/13 (69)	15/20 (75)	35/48 (73)

縮寫：ALL，急性淋巴細胞性白血病；AML，急性骨髓性白血病；cGVHD，慢性移植物抗宿主病；CMV，巨細胞病毒；LOT，療法線；MDS，骨髓增生異常症候群。^a分母排除了狀態未知的患者（總共六名患者）。

^b疾病嚴重程度是使用醫師報告的整體cGVHD活動性評估表確定的。

【0117】 表2.另外的基線人口統計學

特徵	群組1	群組2	群組3	總計
	KD025 200 mg 每天一次 (n = 17)	KD025 200 mg，一天兩次 (n = 16)	KD025 400 mg，每天一次 (n = 21)	
先前系統cGVHD療法的類型，數量 (%)				
CS	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
他克莫司	8 (47)	7 (44)	11 (52)	26 (48)
西羅莫司	10 (59)	8 (50)	6 (29)	24 (44)
利妥昔單抗	8 (47)	3 (19)	5 (24)	16 (30)
ECP	5 (29)	4 (25)	6 (29)	15 (28)
MMF	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)
環孢菌素	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
依魯替尼	1 (6)	0	3 (14)	4 (7)
MTX	1 (6)	2 (13)	0	3 (6)
伊沙佐米	1 (6)	1 (6)	0	2 (4)
ATG	1 (6)	0	0	1 (2)
奧法木單抗	0	0	1 (5)	1 (2)
伊馬替尼	1 (6)	0	0	1 (2)
盧梭替尼	0	0	1 (5)	1 (2)
繼續的系統cGVHD療法的類型				
CS，數量 (%)	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
入組時的平均潑尼松當量劑量，mg/kg/d	0.22	0.24	0.28	0.25
CNI，數量 (%)	7 (41)	6 (38)	12 (57)	25 (46)
ECP，數量 (%)	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)

縮寫：ATG，抗胸腺細胞球蛋白；cGVHD，慢性移植物抗宿主病；CNI，鈣調磷酸酶抑制劑；CS，皮質類固醇；ECP，體外光分離置換法；MMF，嗎替麥考酚酯；MTX，甲胺蝶呤。

功效

【0118】 總反應率。在安全性群體 (N = 54) 中，ORR (95% CI) 為65% (51%至77%)。各群組的ORR (95% CI) 是類似的：群組1為65% (38%至86%)，群組2為69% (41%至89%)，並且群組3為57% (34%至78%) (表3)。亞組和次要終點的功效資料以各群組的合併資料形式呈現。

【0119】 表3.功效和CS減少

特徵	群組1 KD025 200 mg，每 天一次 (n = 17)	群組2 KD025 200 mg，一 天兩次 (n = 16)	群組3 KD025 400 mg，每天一次 (n = 21)	總計 (N = 54)
ORR，% (95% CI)	65 (38至86)	69 (41至89)	62 (38至82)	65 (51至77)
亞組分析，n/N (%，95% CI)				
≤ 2個先前LOT	10/15 (67, 38至88)	5/8 (63, 25至92)	8/12 (67, 35至90)	23/35 (66, 48至81)
對先前LOT是難治性的	7/11 (64, 31至89)	6/9 (67, 30至93)	9/15 (60, 32至94)	22/35 (63, 45至79)
≤ 4個器官受累	4/8 (50, 16至84)	8/10 (80, 44至98)	7/9 (78, 40至97)	19/27 (70, 50至86)
重度cGVHD ^a	8/12 (67, 35至90)	9/14 (64, 35至87)	8/16 (50, 25至75)	25/42 (60, 43至74)
臨床顯著改善 (LSS)^b				
總體，n (%，95% CI)	9 (53, 28至77)	7 (44, 20至70)	11 (52, 30至74)	27 (50, 36至64)
反應者，n/N (%，95% CI)	8/11 (73, 39至94)	3/11 (27, 6至61)	9/13 (69, 39至91)	20/35 (57, 39至74)
無反應者，n/N (%，95% CI)	1/6 (17, 0.4至64)	4/5 (80, 28至99)	2/8 (25, 3至65)	7/19 (37, 16至62)
與CS減少所成比例，n (%，95% CI)	13 (76, 50至93)	9 (56, 30至80)	14 (67, 43至85)	36 (67, 53至79)
CS劑量自基線的平均百分比變化，%				
總體	-50	-36	-47	-45
反應者	-63	-36	-63	-55
無反應者	-26	-37	-19	-26
CS中止，n (%，95% CI)	4 (24, 7至50)	2 (13, 2至38)	4 (19, 5至42)	10 (19, 9至31)

縮寫：cGVHD，慢性移植抗宿主病；CS，皮質類固醇；LOT，療法線；LSS，Lee症狀量表；ORR，總反應率。^a疾病嚴重程度是使用醫師報告的整體cGVHD活動性評估表確定的。^bcGVHD症狀負荷的變化是通過LSS測量的。症狀負荷的臨床上有意義的改善被定義為LSS匯總得分減少至少七分。

【0120】 各關鍵亞組均實現了反應，其中患有重度cGVHD的患者中的ORR為60% (42名中有25名)，先前已經接受≥ 2個線的全身性治療的患者中的ORR為66% (35名中有23名)，對其在入組之前的最後一個線的治療是難治性的患者中的ORR為63% (35名中有22名)，並且≥ 4個器官受累的患者中的ORR為70% (27名中有19名) (圖2)。患者層面的所有反應均為PR；然而，器官特異性分析顯示，除肺以外，所有受影響的器官均實現了CR，肺所實現的最佳反應是PR (圖3A和圖3B)。圖3B示出了器官的最佳反應，在400 mg每天一次的劑量下，肺實現了三個部分反應。

【0121】 反應總體上是快速的，其中所有反應中> 75%的反應在第8週的首次

反應評估時實現（圖4）。35個反應中有四個反應在24週的貝魯舒地爾治療後發生，其中在肺、關節和/或筋膜、和眼中觀察到晚期器官反應（圖5）。

【0122】 具有總反應(OR)的參與者的百分比:OR被定義為具有完全反應(CR)或部分反應(PR)的參與者的百分比。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的OR測定基於由臨床醫生根據2014年美國國立衛生研究院(NIH)cGVHD臨床試驗標準共識發展項目進行的cGVHD反應評估。CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退。PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展;以及cGVHD進展被定義為1個或多個器官中有臨床上有意義的惡化(不論其他器官中的改善如何)。時間範圍:從首次反應之日起，直到文件記錄疾病進展或因任何原因死亡或資料截止，以先發生者為準(最長持續時間:最多64.2個月)。

【0123】 對mITT群體進行了分析。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準(最長持續時間:64.2個月)。數據示於下表中。

【0124】 表4. OR

	群組1: 貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2: 貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3: 貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
具有總反應的參與者的百分比 數量(95%信賴區間) 度量單位 = 參與者百分比	65 (38-86%)	69 (41-89%)	57 (34-78%)

【0125】 反應持續時間(Duration of Response, DOR)。DOR被定義為從首次文件記錄反應到首次文件記錄從最佳反應惡化時(例如,CR到PR,或PR到LR)的時間(以週計)。LOR包括未改變(LOR-U)、混合(LOR-M)或進展(LOR-P)的反應狀態。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目,CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退;PR被定義為至少1個器官或部位中有改善,而沒有任何其他器官或部位中的進展;LOR-M被定義為至少一個器官中有CR或PR,並伴有另一個器官中的進展,LOR-U被定義為不符合CR、PR、進展或混合

反應標準的結局，LOR-P被定義為至少一個器官或部位中有進展，而在任何其他器官或部位中無反應。使用Kaplan-Meier進行分析。時間範圍：從首次反應之日起，直到文件記錄疾病進展或因任何原因死亡或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。

【0126】 對反應者人群體進行分析，其中包括接受了至少1劑研究藥物並在任何基線後反應評估中實現PR或CR反應的參與者。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0127】 表5. DOR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
DOR 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 週	40 (8-na*%)	11 (2-35%)	16 (4-38%)

* 由於3（27.3%）名參與者被刪失（censored），95% CI上限不可用

【0128】 到下一次治療的時間（Time to next therapy，TTNT）。TTNT被定義為從首次治療到新的系統cGVHD治療時的時間（以月計）。將TTNT刪失到最後一次反應評估或長期隨訪評估（以較早者為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。時間範圍：從首次治療時間到新的系統cGVHD治療或長期隨訪評估的時間（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0129】 表6. TTNT

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TTNT 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 月	15 (5-NA*%)	10 (4-19%)	14 (3-NA%)

* 由於高百分比的刪失，95%信賴區間上限不可用。

【0130】 後續的系統cGVHD療法包括他克莫司、西羅莫司、依魯替尼、盧梭

替尼、體外光分離置換法和嗎替麥考酚酯。

【0131】 FFS和OS。無失效生存期（FFS）和總生存期（OS）

【0132】 無失效生存期被定義為從第一劑研究藥物到開始另一種針對cGVHD的新系統治療、潛在疾病復發或死亡的時間（以月計）。如果沒有發生此類事件，則將FFS刪失到最後一次反應評估或長期隨訪評估（以最晚的且可用的為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。對mITT群體進行了分析。時間範圍：從第一劑研究藥物到開始另一種針對cGVHD的新全身治療、潛在疾病復發或死亡或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0133】 表7. FFS

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
FFS 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 月	11 (4-na*%)	10 (4-19%)	10 (3-16%)

* 未說明

【0134】 總生存期被定義為從第一劑研究藥物到因任何原因死亡的時間（以月計）。如果沒有死亡，則將OS刪失到最後一次訪視、最後一次長期隨訪或研究截止日期（以最晚者為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。時間範圍：從第一劑研究藥物到因任何原因死亡或資料截止的日期（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0135】 表8. OS

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
OS	NA (40-NA*%)	NA (52-NA%)	NA (23-NA%)

中位數 (95%信賴區間) 度量單位 = 月			
---------------------------	--	--	--

* 由於大多數參與者在最終分析時還活著，因此無法提供OS中位數和相應的95%上限。

【0136】 QOL評估。在50%的患者中觀察到在貝魯舒地爾治療期間LSS得分的臨床上有意義的改善，所述臨床上有意義的改善被定義為LSS匯總得分減少 ≥ 7 分。所有患者中有35%的患者（反應者中有37%並且無反應者中有32%）在連續的評估時報告了LSS得分的臨床上有意義的改善。

【0137】 皮質類固醇助減。在貝魯舒地爾治療期間，67%的患者減少了皮質類固醇劑量，並且19%完全中止了皮質類固醇療法。平均皮質類固醇劑量減少了45%。到皮質類固醇療法中止的中位數時間是29週（範圍：8-77週）。反應者的平均皮質類固醇劑量減少55%，而無反應者的皮質類固醇劑量減少26%（表3）。

【0138】 最佳總反應（Best Overall Response, BOR）。BOR被定義為具有CR或PR或缺乏反應(LOR)的參與者，其中LOR包括未改變(LOR-U)、混合(LOR-M)或進展(LOR-P)的反應狀態。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目對BOR進行評估。CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退；PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展；LOR-M被定義為至少一個器官中有CR或PR，並伴有另一個器官中的進展，LOR-U被定義為不符合CR、PR、進展或混合反應標準的結局，LOR-P被定義為至少一個器官或部位中有進展，而在任何其他器官或部位中無反應。時間範圍：從隨機化的日期到首次文件記錄進展或因任何原因死亡或資料截止的日期（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0139】 表9. BOR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
CR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	11 (65%)	11 (69%)	12 (57%)

LOR-U	2 (12%)	3 (19%)	4 (19%)
LOR-M	2 (12%)	1 (6%)	0 (0%)
LOR-P	2 (12%)	1 (6%)	1 (5%)

【0140】 通過臨床醫生報告的cGVHD評估得出整體嚴重程度評級（Global Severity Rating, GSR）相對於基線的最大改善。GSR評估是通過要求參與者以0至10分的數位評分量表評定其cGVHD症狀的疾病嚴重程度進行的，其中得分0表示「一點也不嚴重的cGVHD症狀」，而得分10表示「可能最嚴重的cGVHD症狀」。使用來自以下9個器官的得分加GSR來定義反應：皮膚、眼、嘴、食道、上胃腸（GI）道、下胃腸道、肝、肺和關節以及筋膜。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行治療結束（EOT）訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：從基線直到治療結束（即最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾200 mg QD，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0141】 表10. GSR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
-7	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)
-6	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)
-5	2 (12%)	2 (13%)	0 (0%)
-4	2 (12%)	0 (0%)	3 (14%)
-3	4 (24%)	0 (0%)	1 (5%)
-2	2 (12%)	4 (25%)	4 (19%)
-1	1 (6%)	2 (13%)	4 (19%)
0	5 (29%)	4 (25%)	3 (14%)

1	0 (0%)	1 (6%)	1 (5%)
3	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
缺失	1 (6%)	0 (0%)	3 (14%)

【0142】 通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。cGVHD症狀嚴重程度由參與者自我報告。要求參與者在最後一週中針對以下問題進行其疾病症狀嚴重程度的評定：最糟糕時的皮膚瘙癢，最糟糕時的口乾，最糟糕時的口腔疼痛，最糟糕時的口腔敏感性，對眼睛的主要順應性，眼睛的症狀嚴重程度。嚴重程度評級是根據0到10分的數字評級得分進行的，其中0分表示「一點也不嚴重的cGVHD症狀」，而10分表示「可能最嚴重的cGVHD症狀」。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：從基線直到治療結束（即最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0143】 表11.通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
-8	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
-7	3 (18%)	2 (13%)	0 (0%)
-6	0 (0%)	1 (6%)	4 (19%)
-5	2 (12%)	0 (0%)	2 (10%)
-4	2 (12%)	2 (13%)	1 (5%)
-3	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)
-2	2 (12%)	3 (19%)	2 (10%)
-1	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)

0	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
2	0 (0%)	1 (6%)	2 (10%)
4	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
缺失	2 (12%)	2 (13%)	4 (19%)

【0144】 每個單獨器官中的最佳反應。最佳反應被定義為具有CR或PR的參與者的百分比。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目對反應進行評估；CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退；PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展。對以下9個單獨器官進行了器官反應評估：皮膚、眼、嘴、食道、上胃腸道、下胃腸道、肝、肺以及關節和筋膜。時間範圍：從隨機化直到疾病進展或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中：

【0145】 表12.每個單獨器官中的最佳反應

	群組1: 貝魯舒地爾200 mg QD	群組2: 貝魯舒地爾200 mg BID	群組3: 貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
分析的參與者數量 (在每個單獨器官中具有最佳反應的參與者的百分比)			
皮膚	13名參與者 (23%)	12名參與者 (17%)	15名參與者 (13%)
眼	14名參與者 (36%)	11名參與者 (36%)	17名參與者 (24%)
嘴	13名參與者 (46%)	11名參與者 (46%)	11名參與者 (46%)
食道	2名參與者 (50%)	0名參與者	4名參與者 (25%)
上胃腸道	2名參與者 (100%)	4名參與者 (100%)	2名參與者 (50%)
下胃腸道	1名參與者 (0%)	2名參與者 (100%)	1名參與者 (0%)
肝	0名參與者	2名參與者	0名參與者

		(50%)	
肺	5名參與者 (0%)	3名參與者 (0%)	10名參與者 (30%)
關節及筋膜	11名參與者 (55%)	11名參與者 (46%)	12名參與者 (42%)

安全性

【0146】 貝魯舒地爾是耐受良好的，並且貝魯舒地爾暴露的患者年齡 > 56。中位數相對劑量強度總體上為98%。各群組的相對劑量強度 > 95%的患者的百分比分別為77%、63%和71%。9%的患者進行了劑量減少，並且中位數減少持續時間為97天（範圍：21-859天）。41%的患者進行了劑量中斷，並且中位數中斷持續時間為10天（範圍：2-39天）。

【0147】 AE與在接受皮質類固醇療法的患有晚期cGVHD的患者的群體中所預期的AE一致。在≥ 20%的患者中報告的AE為：上呼吸道感染（46%）、腹瀉（33%）、疲勞（33%）、噁心（33%）、肝功能測試升高（33%）、呼吸困難（30%）、頭痛（24%）、外周性水腫（24%）、咳嗽（22%）和高血壓（20%）（表13）。43%的患者中報告了嚴重AE，並且在> 1%的患者中報告的AE為：呼吸困難（7%）、肺部感染（6%）、缺氧（4%）和流感樣疾病（4%）。61%的患者的AE ≥ 3級，其中最常見的是呼吸困難（13%）、肝功能測試升高（7%）、高血糖症（7%）和缺氧（7%）（表13）。在兩名患者（4%）中報告了≥ 3級的血細胞減少症。這些在患者的潛在惡性腫瘤復發時發生，所述患者在其貝魯舒地爾治療期間原本維持正常的血球細胞計數。

【0148】 表13.安全性概述

AE, 數量 (%)	群組1 KD025 200 mg 每天一次 (n = 17)	群組2 KD025 200 mg, 一天兩次 (n = 16)	群組3 KD025 400 mg, 每天一次 (n = 21)	總計 (N = 54)
任何AE	17 (100)	16 (100)	16 (100)	53 (98)
≥ 3級AE	9 (53)	10 (63)	14 (67)	33 (61)
藥物相關AE	8 (47)	8 (50)	14 (67)	30 (56)
SAE	5 (29)	6 (38)	12 (57)	23 (43)
死亡	0	0	2 (10)	2 (4)
藥物相關SAE	0	0	0	0
≥ 20%中的所有分級				
URI	9 (53)	9 (56)	7 (33)	25 (46)
腹瀉	6 (35)	5 (31)	7 (33)	18 (33)

噁心	6 (35)	4 (25)	8 (38)	18 (33)
疲勞	6 (35)	3 (19)	9 (43)	18 (33)
ALT/AST升高	11 (65)	5 (31)	2 (10)	18 (33)
呼吸困難	3 (18)	6 (38)	7 (33)	16 (30)
周邊性水腫	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
頭痛	4 (24)	3 (19)	6 (29)	13 (24)
咳嗽	1 (6)	4 (25)	7 (33)	12 (22)
高血壓	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
≥ 5%中的≥ 3級				
呼吸困難	1 (6)	2 (13)	4 (19)	7 (13)
肺部感染或肺炎	1 (6)	2 (13)	2 (10)	5 (9)
ALT/AST升高	2 (12)	2 (13)	0	4 (7)
高血糖症	2 (12)	0	2 (10)	4 (7)
缺氧	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
貧血	2 (12)	1 (6)	0	3 (6)

縮寫：AE，不良事件；SAE，嚴重不良事件；URI，上呼吸道感染。

【0149】 沒有報告關於貝魯舒地爾的巨細胞病毒（CMV）感染或再活化的病例。三名患者由於潛在藥物相關AE（群組1：腹瀉和頭痛；群組3：疲勞）而中止了貝魯舒地爾。四名患者（全部在群組3中）在研究期間死亡（繼發於白血病復發、肺炎（未知病原體）、心臟驟停和cGVHD進展），並且死亡均不歸因於貝魯舒地爾。關於觀察到的AE，沒有劑量反應。

【0150】 報告的不良事件。時間範圍：從第一劑研究藥物直到最後一劑研究藥物後28天（最長持續時間：最多64.2個月）。報告的AE和死亡是治療中出現的AE，它們從第一劑研究藥物直到最後一劑研究藥物後28天發展、惡化或變得嚴重。對研究期間收集的所有入組參與者的全因死亡資料進行了評估。疾病進展相關死亡未報告為AE。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾200 mg QD，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。資料示於下文三個表格中。

表14.全因死亡

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量
總全因死亡	2/17 (11.76%)		3/16 (18.75%)		3/21 (14.29%)	

表15.嚴重不良事件

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險	事件	受影響/有風險	事件	受影響/有風險	事件

	(%)	數量	(%)	數量	(%)	數量
總計	5/17 (29.41%)		6/16 (37.5%)		13/21 (61.9%)	
血液及淋巴系統障礙						
發熱性嗜中性粒細胞減少症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心臟障礙						
心臟驟停 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包積液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
胃腸道障礙						
腹壁血腫 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
小腸梗阻 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
一般障礙						
流感樣疾患 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
非心源性胸痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
免疫系統障礙						
過敏反應 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚慢性移植抗宿主病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺移植抗宿主病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
感染及侵染						
菌血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
蜂窩性組織炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
檸檬酸桿菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
肺炎病毒 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
寡養單胞菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿路感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
水痘帶狀疱疹病毒感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
檢查						
A型流感病毒測試陽性 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸道病毒測試陽性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
代謝及營養障礙						
脂肪瘤病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及結締組織障礙						
肌無力 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
良性、惡性和未指定的贅生物 (包括囊腫和息肉)						
復發的急性淋巴細胞白血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
復發的白血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
腦脊膜轉移 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨髓增生異常症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
神經系統障礙						
腔隙性腦梗死 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
腎臟及泌尿系統障礙						
急性腎損傷 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
蛋白尿 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿瀰留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
呼吸系統、胸及縱隔障礙						
急性呼吸衰竭 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸困難 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
缺氧 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
閉塞性細支氣管炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸腔積液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
社會情況						
伴侶懷孕 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血管障礙						
栓塞 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

†表示通過系統評估收集的事件。

A 來自MedDRA 24.1詞彙表的術語

表16.其他不良事件

頻率閾值，超過該閾值報告其他不良事件：5%

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量
總計	17/17 (100%)		16/16 (100%)		19/21 (90.48%)	
血液及淋巴系統障礙						
貧血 ^{A †}	5/17 (29.41%)	14	4/16 (25%)	8	0/21 (0%)	0
失血性貧血 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
白細胞增多 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板減少症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
血小板增多症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心臟障礙						
心悸 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包積液 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心博過速 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
耳和迷路障礙						
眩暈 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
內分泌障礙						
腎上腺功能不全 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲狀腺功能亢進 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
性腺功能減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲狀腺功能減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
眼部障礙						
眼瞼炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
結膜出血 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
乾眼症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	4/16 (25%)	4	2/21 (9.52%)	2
眼刺激 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
眼痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
眼癢 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
瞼緣結痂 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
青光眼 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
流淚增加 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
黃斑變性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
畏光 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
潰瘍性角膜炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
視力模糊 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
胃腸道障礙						
腹脹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
腹痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	4	4/21 (19.05%)	6
上腹痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肛門失禁 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
便秘 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	4
腹瀉 ^{A †}	6/17 (35.29%)	9	5/16 (31.25%)	10	7/21 (33.33%)	11
消化不良 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
吞咽困難 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	3
牙釉質異常 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
氣脹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	1
胃潰瘍 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胃食道逆流疾病 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
噁心 ^{A †}	6/17 (35.29%)	10	4/16 (25%)	6	9/21 (42.86%)	12
食道潰瘍 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
口腔炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
嘔吐 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	3/16 (18.75%)	3	4/21 (19.05%)	4
一般障礙						
乏力 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
導管部位出血 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
畏寒 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
疲勞 ^{A †}	6/17 (35.29%)	7	3/16 (18.75%)	7	10/21 (47.62%)	14

全身水腫 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
體溫過低 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
癒合受損 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
流感樣疾患 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
非心源性胸痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	1/21 (4.76%)	1
水腫 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
周邊水腫 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	4/16 (25%)	5	6/21 (28.57%)	6
疼痛 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
發熱 ^{A †}	1/17 (5.88%)	3	3/16 (18.75%)	6	3/21 (14.29%)	3
免疫系統障礙						
造影劑過敏 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
胃腸道中的移植抗宿主病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
感染及侵染						
支氣管炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
結膜炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
角膜感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
艾司坦氏-巴爾氏病毒感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
真菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
生殖器真菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
麥粒腫 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
流感 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	2	2/21 (9.52%)	2
口腔念珠菌病 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
肺炎呼吸道融合病毒 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
假單胞菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
膿皰疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
呼吸道融合病毒感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	3
呼吸道感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸真菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
鼻竇炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	1/21 (4.76%)	1
足癬 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上呼吸道感染 ^{A †}	9/17 (52.94%)	16	9/16 (56.25%)	13	7/21 (33.33%)	9
尿路感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
損傷、中毒及手術併發症						
挫傷 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
角膜擦傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
跌倒 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
韌帶扭傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肢體損傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
用藥過量 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚擦傷 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
脊柱壓縮性骨折 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
牙齒折裂 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
輸血反應 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血管通路併發症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
檢查						
丙胺酸轉胺酶升高 ^{A †}	6/17 (35.29%)	12	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
天門冬胺酸轉胺酶升高 ^{A †}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
血鹼性磷酸酶升高 ^{A †}	4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血氯化物降低 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血膽固醇升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血肌胺酸升高 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血肌胺酸磷酸激酶升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血肌胺酸肝升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
支氣管鏡檢查 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
γ-麩胺醯轉移酶升高 ^{A †}	4/17 (23.53%)	9	4/16 (25%)	4	0/21 (0%)	0
存在尿糖 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	3

嗜中性粒細胞計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	3	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿紅血球陽性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿量減少 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
體重下降 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	4
體重增加 ^{A †}	3/17 (17.65%)	9	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	4
白血球計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
代謝及營養障礙						
食欲下降 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
脫水 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
高血糖症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	8
高血鉀症 ^{A †}	3/17 (17.65%)	7	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
高三酸甘油酯血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
高尿酸血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	6	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	5
低鈣血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	1/21 (4.76%)	1
低鉀血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	0/21 (0%)	0
低鎂血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
低鈉血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
低磷血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肥胖症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
第2型糖尿病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及結締組織障礙						
關節痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	5/21 (23.81%)	6
背痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
關節運動範圍減小 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肌肉痙攣 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	6/21 (28.57%)	6
肌無力 ^{A †}	4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
肌肉骨骼胸痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
肌痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
頸痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨壞死 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨質減少 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
骨質疏鬆症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
四肢疼痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	3	4/21 (19.05%)	5
肌腱炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胸椎管狹窄 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
良性、惡性和未指定的贅生物（包括囊腫和息肉）						
基底細胞癌 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
復發的霍奇金氏病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
復發的白血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚乳頭狀瘤 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚鱗狀細胞癌 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
神經系統障礙						
平衡障礙 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
頭暈 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	2/21 (9.52%)	2
硬膜外脂肪瘤病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
頭痛 ^{A †}	4/17 (23.53%)	4	3/16 (18.75%)	3	6/21 (28.57%)	8
感覺減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
偏頭痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肌肉痙攣狀態 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
周邊神經病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
感覺異常 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
周邊感覺神經病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
暈厥前 ^{A †}	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
不寧腿症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
震顫 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
精神障礙						
焦慮 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	3/21 (14.29%)	3
抑鬱症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	4/16 (25%)	4	3/21 (14.29%)	3

失眠症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	3
易激惹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
腎臟及泌尿系統障礙						
急性腎損傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	4	2/16 (12.5%)	2	2/21 (9.52%)	6
慢性腎臟疾病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血尿 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
腎病症候群 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
夜尿症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿頻 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
蛋白尿 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
腎衰竭 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿滯留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
尿路疼痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
生殖系統及乳腺障礙						
良性攝護腺增生 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
勃起功能障礙 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
男性乳房女性化 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
睪丸疼痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
睪丸腫脹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸系統、胸及縱隔障礙						
急性呼吸窘迫症候群 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肺不張 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
支氣管分泌物滯留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
咳嗽 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	4/16 (25%)	5	7/21 (33.33%)	9
呼吸困難 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	5/16 (31.25%)	7	6/21 (28.57%)	6
勞力性呼吸困難 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
缺氧 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	5	3/21 (14.29%)	3
鼻塞 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
口咽痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
端坐呼吸 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸腔積液 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
濕性咳嗽 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	7	1/21 (4.76%)	2
肺腫塊 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
鼻竇痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
上氣道咳嗽症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
皮膚及皮下組織類障礙						
光線性角化病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
水皰 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	3	1/21 (4.76%)	1
藥疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚乾燥 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
毛髮生長異常 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
多汗 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
指甲障礙 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
瘙癢 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
皮疹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
紅斑性皮疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
斑丘疹 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
酒渣鼻 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚病變 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血管障礙						
栓塞 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
潮紅 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
熱潮紅 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
高血壓 ^{A †}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	5	4/21 (19.05%)	6
周邊寒冷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
靜脈炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上腔靜脈症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0

†表示通過系統評估收集的事件。

A 來自MedDRA 24.1詞彙表的術語

【0151】 具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量。不良事件 (AE) 被定義為在接受研究藥物的參與者中發生的且不一定與治療有因果關係的任何不希望的醫學事件。嚴重不良事件 (SAE) 是在任何劑量下引起或呈現為以下現象的任何不希望的醫學事件：導致死亡，危及生命，需要住院治療或延長現有住院時間，導致持續或嚴重的殘疾/失能，為先天性異常/出生缺陷，為醫學上重要的事件。TEAE被定義為在TEAE期(定義為從第一劑研究治療直到最後一劑研究藥物後28天的時間)期間發展、惡化或變得嚴重的AE。TEAE包括SAE和非SAE二者。時間範圍：從第一劑研究治療直到最後一劑研究藥物後28天(最長持續時間：最多64.2個月)。對安全性群體進行分析，包括所有接受至少1劑研究藥物的參與者。數據示於下表中。

【0152】 表17.具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TEAE	17 (100%)	16 (100%)	20 (95%)
TESAE	5 (29%)	6 (38%)	13 (62%)

PD分析

【0153】 在對各群組的周邊血液單核細胞的探索性PD分析中，CD41 Treg的百分比在早期截止貝魯舒地爾治療的第2週期第1天展現出增長趨勢。還觀察到Th17細胞同時減少。Th17細胞繼續減少，直至C4D1至C6D25。CD41 Treg的百分比繼續增長，直至C4D1和C7D1，如(圖6)所示。由於樣本量小，關於類固醇劑量的相關資料有限，無法進行任何統計分析。

【0154】 此研究首次評價了對患有cGVHD的人類患者的貝魯舒地爾治療。包

括cGVHD的所有表型，沒有對炎性或纖維化表現提出要求。用貝魯舒地爾治療的患有晚期多器官cGVHD的患者實現了65%的總反應率（ORR），而且（生活品質）QOL改善，皮質類固醇劑量減少，並且毒性有限。在樣本量相對小的情況下，各群組的ORR沒有差異。

【0155】 貝魯舒地爾實現的反應率是有意義的並且在各亞組間是一致的，這些亞組包括患有重度cGVHD的患者、先前已經接受了 ≥ 2 個線的全身性治療的患者、對其在入組之前的最後一個線的治療是難治性的患者、以及 ≥ 4 個器官受累的患者。在患有非重度cGVHD的患者中，ORR為83%，這表明需要進一步研究貝魯舒地爾如何可以使患者在其疾病早期受益。患者層面的所有反應均為PR；沒有實現CR。然而，鑒於此患者群體中纖維化cGVHD表現的嚴重程度和範圍，沒有預期到所有器官都實現CR，因為眼、嘴、肺、或關節和/或筋膜的一些晚期纖維化變化可能是不可逆的。在除肺以外的所有器官中觀察到CR，其中肺實現了PR。

【0156】 貝魯舒地爾反應動力學表明大多數反應者在接受貝魯舒地爾之後8週內快速地實現反應。貝魯舒地爾是耐受良好的，並且所有反應者的中位數DOR為35週。能否堅持療法取決於干預的安全性和長期耐受性概況。中位數治療持續時間為8個月（範圍：1-39個月）。28%的患者繼續堅持貝魯舒地爾持續 > 18 個月。沒有報告CMV感染或再活化，儘管57%的患者是CMV血清陽性的。各群組的TEAE和 ≥ 3 級的TEAE的發生率是相似的。耐受良好的療法和誘導反應的功效的組合轉化為82%的2年期OS率、14個月的中位數TTNT、以及在6個月和12個月時分別為76%和47%的FFS率。

【0157】 在由cGVHD Consortium進行的前瞻性研究中，一線療法後具有反應（CR/PR）的12個月FFS為12%至15%。（Martin PJ、Storer BE、Inamoto Y等人: An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood 130:360-367, 2017）在此研究中（1至3個先前線的治療之後），具有反應的12個月FFS率為24%。

【0158】 在本實例的研究中，貝魯舒地爾療法與皮質類固醇助減作用相關。目前的治療範例依賴於皮質類固醇作為療法的主要手段；然而，相關的長期毒性強制使用最低的可能劑量或只要有可能就中止。皮質類固醇療法的使用與生活品質緊密相關，因為皮質類固醇療法的副作用概況造成患者症狀負荷。在貝魯舒地爾的反應者和無反應者中均觀察到皮質類固醇劑量減少。大約20%的患者能夠在貝魯舒地爾治療期間中止皮質類固醇療法。即使在不存在NIH定義的反應的情況下，患者也經歷臨床受益，如通過LSS得分改善或皮質類固醇劑量減少所證明的。

【0159】 皮質類固醇劑量相對於基線的變化。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。對mITT群體進行分析，其中「分析的參與者總數量」= 具有此結局度量可用資料的參與者。時間範圍：基線直到治療結束（即最多64.2個月）。數據示於下表中。

【0160】 表18.皮質類固醇劑量相對於基線的變化

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	15	19
皮質類固醇劑量相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位（毫克/千克/天）	-0.110 (0.101)	-0.111 (0.147)	-0.116 (0.152)

【0161】 鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin Inhibitor，CNI）相對於基線的變化。鈣調磷酸酶抑制劑包括系統性他克莫司和環孢菌素。本結局測量中報告了在基線時服用CNI並在研究期間與基線相比減少和停用CNI的參與者的數量。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：基線直到治療結束（即最多64.2個月）。數據示於下表中。

【0162】 表19. CNI

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD

分析的參與者總數	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>11</u>
CNI劑量減少的參與者	5 (83%)	5 (83%)	6 (55%)
停用CNI的參與者	0 (0%)	1 (17%)	3 (27%)

【0163】 到反應所用的時間（TTR）到反應所用的時間測量為從第一劑研究藥物到首次文件記錄反應時的時間（以週計）。反應被定義為受試者在任何基線後反應評估中實現PR或CR。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目；CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退，並且PR被定義為至少1個器官或部位中有改善而沒有任何其他器官或部位中的進展。時間範圍：從首次治療到首次文件記錄反應或資料截止的時間（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。分析是對反應者群體進行的。數據示於下表中：

【0164】 表20.

	群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
TTR 中位數（全範圍） 度量單位（週）	8.14 (7.9至26.1)	8.14 (4.1至40.0)	8.07 (4.1至67.0)

【0165】 在此研究中，肺、關節和/或筋膜、和眼中有纖維化表現的患者中實現了反應。在一些病例中，這些反應是在治療24週後觀察到的，這進一步強調了維持有效療法以實現臨床益處的需求，特別是對於患有難以治療的疾病的患者。因為200-mg每天一次的較低貝魯舒地爾劑量同樣安全且有效，所以在實例2所述的研究中，將所述劑量進一步與200-mg一天兩次的劑量進行比較以得出最終劑量推薦。

【0166】 在指定時間點，根據Lee cGvHD症狀量表的整體得分相對於基線的變化。Lee cGVHD症狀量表為患者報告的症狀量表，用於測量症狀負荷，具有7個子量表（皮膚、眼和嘴、呼吸、飲食和消化、肌肉和關節、能量、以及精神和情感），評定如下：0-完全不，1-輕微，2-中度，3-相當多，4-極其，值越低代表結局越好。將每個子量表的得分標準化為範圍為0至100的得分，其中越高

的得分 = 越差的症狀。整體得分計算為這7個子量表的平均值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、67週期的第1天，和EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0167】 表21.在指定時間點，根據Lee cGvHD症狀量表的整體得分相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在指定時間點，根據 Lee cGvHD 症狀量表的整體得分相對於基線的變化	平均值 (標準差)			
	度量單位： 在量表上的得分			
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	-5.2 (6.3)
第3週期，第1天	分析的數量	16名參與者	12名參與者	16名參與者
		-3.0 (8.5)	0.5 (7.3)	-4.3 (8.2)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	9名參與者
		---	---	-2.7 (8.2)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	10名參與者	12名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-3.7 (11.0)	-3.7 (7.0)	-0.5 (10.8)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	12名參與者
		---	---	-0.8 (9.3)
第7週期，第1天	分析的數量	10名參與者	9名參與者	12名參與者
		-4.9 (8.4)	-2.2 (8.8)	-2.0 (12.3)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	11名參與者
		---	-7.1 (10.1)	-2.9 (10.9)
第9週期，第1天	分析的數量	8名參與者	7名參與者	10名參與者
		-3.7 (10.7)	-4.2 (5.5)	-3.6 (10.2)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	4名參與者	9名參與者
		---	-2.7 (6.1)	-3.7 (9.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	9名參與者
		-3.4 (11.5)	-5.5 (6.0)	-4.5 (6.1)
第12週期，第1天	分析的數量	2名參與者	5名參與者	8名參與者
		-3.9 (8.1)	-7.6 (7.7)	-2.8 (6.0)
第13週期，第1天	分析的數量	6名參與者	5名參與者	21名參與者
		-5.8 (14.7)	-5.9 (8.8)	-0.6 (7.1)
第14週期，第1天	分析的數量	5名參與者	5名參與者	7名參與者
		-1.6 (17.1)	-5.0 (7.3)	-1.5 (7.7)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	4名參與者	7名參與者
		-4.8 (15.8)	-6.8 (7.0)	-3.2 (8.2)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第16週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-4.6 (16.1)	-6.9 (7.6)	1.9 (7.9)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	5名參與者
		-4.1 (17.2)	-10.1 (5.5)	0.0 (12.5)
第18週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	3名參與者
		-2.3 (17.6)	-11.5 (8.4)	-2.3 (7.8)
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-7.7 (19.6)	-9.9 (7.8)	-6.6 (9.9)
第20週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	3名參與者
		-4.6 (22.0)	-9.0 (10.3)	-2.8 (5.6)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-3.1 (19.1)	-7.5 (10.7)	-4.0 (7.9)
第22週期，第1天	分析的數量	5名參與者	2名參與者	3名參與者
		-4.1 (18.9)	-14.5 (9.1)	-3.6 (5.0)
第23週期，第1天	分析的數量	5名參與者	2名參與者	4名參與者
		-4.1 (19.1)	-11.6 (9.3)	-6.2 (7.7)
第24週期，第1天	分析的數量	4名參與者	1名參與者	2名參與者
		-6.7 (21.0)	-18.7 (---)	-5.6 (5.7)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		2.2 (18.8)	-12.4 (8.2)	-8.4 (3.4)
第26週期，第1天	分析的數量	3名參與者	0名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		1.3 (14.3)	---	0.2 (---)
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-3.5 (25.3)	-13.2 (6.6)	-6.0 (9.6)
第28週期，第1天	分析的數量	3名參與者	0名參與者	1名參與者
		4.4 (13.4)	---	2.6 (---)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-2.8 (23.7)	-11.0 (7.3)	-3.7 (13.0)
第30週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (7.5)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-4.8 (27.9)	-15.6 (4.3)	-12.9 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.3 (6.9)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		0.5 (20.7)	-13.5 (9.0)	-12.9 (---)
第34週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.5 (3.6)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-2.5 (23.3)	-11.0 (12.4)	-12.9 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.5 (6.4)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第37週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		-5.3 (29.0)	-13.6 (8.1)	---
第38週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.1 (5.2)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-6.2 (25.9)	-14.3 (8.5)	-12.9 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.7 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-25.7 (---)	-19.3 (---)	-12.9 (---)
第42週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.6 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-20.4 (---)	-19.9 (---)	-12.9 (---)
第44週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.3 (---)	---	---
第45週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	1名參與者
		---	---	-12.3 (---)
第46週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.6 (---)	---	---
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-6.8 (---)	-16.8 (---)	-12.9 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.4 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	1名參與者
		---	-15.4 (---)	-14.3 (---)
第50週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.5 (---)	---	---
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		-12.0 (---)	---	-12.9 (---)
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-19.2 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.9 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-16.8 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.8 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-17.6 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.4 (---)	---	---
第59週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-12.7 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.2 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-19.3 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.4 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-18.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-21.9 (---)	---	---
EOT	分析的數量	10名參與者	8名參與者	10名參與者
		-4.3 (11.7)	-2.4 (10.9)	2.5 (11.9)

【0168】 在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化。FEV1是通過肺量計法測量的在用力呼氣的第一秒從肺部呼出的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、

17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0169】 表22.在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： FEV1占預計值百分比				
	第2週期，第1天	0名參與者	0名參與者	4名參與者
	分析的數量	---	---	-4.8 (6.7)
第3週期，第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	12名參與者
		1.1 (4.8)	-1.8 (7.1)	-1.5 (6.2)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	21名參與者
		---	---	-0.2 (8.4)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	11名參與者	12名參與者
		-3.3 (8.0)	-5.0 (6.5)	0.5 (5.9)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	-0.9 (6.4)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	9名參與者	13名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-3.5 (4.6)	-2.6 (9.4)	-0.9 (11.8)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	7名參與者
		---	1.0 (---)	-1.1 (8.0)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		-1.7 (6.8)	-5.9 (11.7)	-3.0 (11.8)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	6名參與者
		---	-6.0 (8.5)	2.7 (3.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		-4.3 (5.2)	-4.0 (8.5)	-4.4 (15.8)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		-2.0 (---)	-1.0 (---)	0.3 (3.6)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-5.9 (9.3)	-2.5 (14.7)	-3.5 (13.2)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		2.0 (---)	0.0 (---)	-5.1 (9.1)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	8名參與者
		-6.7 (11.7)	-2.3 (5.1)	-6.1 (12.6)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		2.0 (---)	-8.0 (15.6)	-4.5 (7.3)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		-5.3 (9.1)	-6.0 (7.2)	-7.9 (15.5)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (10.6)	4.0 (6.0)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	4名參與者
		-5.2 (9.9)	-6.3 (5.5)	0.5 (8.5)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-8.0 (7.1)	4.0 (10.4)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	21名參與者
		-7.4 (10.6)	0.0 (---)	-10.0 (19.8)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-11.0 (1.4)	-6.0 (17.0)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		-4.3 (14.6)	-12.5 (4.9)	-4.8 (11.2)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		2.0 (---)	-18.0 (---)	-19.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-11.0 (15.6)	-12.5 (3.5)	-5.0 (11.4)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-6.5 (13.4)	-17.0 (9.9)	-10.0 (17.0)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-0.5 (9.2)	17.0 (11.3)	0.0 (1.4)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-3.5 (12.0)	-19.5 (10.6)	-4.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		5.0 (5.7)	-1.0 (33.9)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	17名參與者	2名參與者	1名參與者
		5.0 (0.0)	-2.5 (30.4)	-4.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		3.0 (---)	---	5.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	-22.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		10.0 (2.8)	-23.0 (11.3)	-5.0 (---)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		16.0 (---)	-21.0 (---)	-7.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	-5.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		8.0 (---)	---	-2.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		13.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	12名參與者	10名參與者	9名參與者
		-1.4 (9.0)	-10.1 (15.7)	-7.4 (14.9)

【0170】 在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線的變化。FVC是通過肺量計法測量的在肺功能測試期間從肺部呼出的空氣總量

(以升計)，用於評估與疾病狀態相關的肺功能變化。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0171】 表23.在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： FVC占預計值百分比				
	第2週期，第1天	0名參與者	0名參與者	21名參與者
	分析的數量	---	---	-5.5 (9.9)
第3週期，第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	12名參與者
		0.5 (3.8)	-2.4 (6.0)	-3.0 (6.7)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	-0.2 (8.6)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	11名參與者	12名參與者
		-0.5 (7.1)	-4.3 (5.2)	1.6 (6.3)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	0.8 (9.5)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	9名參與者	13名參與者
		-2.9 (5.2)	-1.3 (6.4)	2.3 (9.7)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	7名參與者
		---	2.0 (---)	0.4 (8.9)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		0.4 (5.1)	-2.9 (5.5)	-0.8 (9.5)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	6名參與者
		---	-5.0 (8.5)	4.7 (4.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		-1.1 (7.3)	-2.7 (5.6)	-4.4 (12.0)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		2.0 (---)	1.0 (---)	0.7 (5.8)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-2.4 (7.9)	-3.3 (15.4)	-4.9 (9.8)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		11.0 (---)	2.0 (---)	-2.7 (7.1)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	8名參與者
		-3.7 (10.4)	-3.3 (5.5)	-4.8 (11.5)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		16.0 (---)	-6.0 (19.8)	-6.5 (6.5)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		-3.2 (6.3)	-3.0 (11.8)	-5.6 (12.8)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (9.2)	4.0 (4.0)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	4名參與者
		-2.3 (6.8)	-5.3 (4.7)	0.8 (5.1)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-10.5 (2.1)	-2.0 (5.6)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	5名參與者
		-3.2 (8.1)	-3.0 (---)	-6.6 (17.0)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-11.0 (0.0)	-6.0 (8.5)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (12.3)	-11.0 (2.8)	-1.8 (10.6)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		4.0 (---)	-13.0 (---)	-15.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-7.0 (11.3)	-10.5 (3.5)	-1.3 (11.7)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-2.0 (4.2)	-18.0 (12.7)	-4.0 (21.2)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	2名參與者
		2.5 (4.9)	-11.0 (---)	6.0 (1.4)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		1.5 (3.5)	-15.5 (7.8)	-4.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		11.0 (0.0)	-17.5 (7.8)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		11.0 (5.7)	-15.0 (11.3)	-3.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	2.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	-24.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		2.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		12.5 (0.7)	-20.5 (12.0)	-1.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		17.0 (---)	-18.0 (---)	-4.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	-2.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		6.0 (---)	---	2.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	12名參與者	10名參與者	9名參與者

	群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
	-2.5 (10.3)	-8.4 (9.2)	-7.8 (14.7)

【0172】 在每個指定時間點，血紅蛋白（Hemoglobin，HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（Diffusing Capacity of Lung for Carbon Monoxide，DLco）相對於基線的變化。DLco是對肺部將氣體從空氣轉移到血液的能力的測量。對此度量，報告了肺一氧化碳彌散量（校正的血紅蛋白水準占預計值百分比）相對於基線的變化。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0173】 表24.在每個指定時間點，血紅蛋白（HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（DLco）相對於基線的變化

	群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
在每個指定時間點，血紅蛋白（HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（DLco）相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： HGB占預計值百分比校正的DLco			
第2週期，第1天	分析的數量 0名參與者	0名參與者	4名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		---	---	-5.243 (9.830)
第3週期，第1天	分析的數量	14名參與者	14名參與者	9名參與者
		4.545 (22.991)	-0.638 (7.059)	-3.928 (9.492)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	5名參與者
		---	---	0.278 (9.683)
第5週期，第1天	分析的數量	12名參與者	12名參與者	9名參與者
		4.635 (23.989)	-4.462 (23.621)	-4.111 (9.138)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-3.143 (10.385)
第7週期，第1天	分析的數量	10名參與者	8名參與者	7名參與者
		1.521 (19.836)	6.184 (9.436)	-4.275 (11.464)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	6名參與者
		---	3.554 (---)	-3.787 (11.983)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	8名參與者
		-4.514 (7.401)	2.570 (8.902)	-2.540 (11.897)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	4.343 (3.144)	1.328 (8.887)
第11週期，第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	7名參與者
		-0.625 (7.262)	6.582 (10.695)	-2.720 (10.920)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		0.531 (---)	4.076 (---)	-1.378 (6.364)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	7名參與者
		-5.548 (12.175)	1.882 (7.522)	2.091 (13.290)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		12.916 (---)	0.358 (---)	0.309 (11.651)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		0.228 (15.731)	1.125 (5.927)	-5.309 (11.514)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		48.465 (---)	-6.618 (15.443)	-6.840 (15.053)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	6名參與者
		-1.018 (9.226)	8.458 (6.229)	-10.865 (13.346)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	15.543 (11.753)	-3.174 (3.106)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	3名參與者
		-2.293 (5.763)	1.824 (8.539)	-2.020 (2.436)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	3名參與者
		---	-14.692 (---)	-13.517 (5.936)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	4名參與者
		-2.778 (8.187)	-10.661 (---)	-12.354 (12.800)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	3.347 (3.560)	-17.222 (16.947)
第23週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		0.354 (1.844)	-15.184 (20.181)	-2.219 (10.614)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		6.945 (---)	-18.095 (---)	-11.430 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-4.461 (19.865)	6.289 (2.469)	-13.392 (---)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.715 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-8.047 (24.788)	-9.914 (15.387)	-11.154 (---)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-6.701 (1.671)	-18.814 (24.960)	8.613 (---)
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		2.343 (20.988)	-0.800 (17.528)	10.833 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.586 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		9.901 (9.954)	-5.962 (10.550)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.863 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		13.867 (1.309)	-0.426 (6.677)	5.088 (---)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		4.166 (---)	---	10.372 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		9.306 (---)	-19.228 (---)	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		14.754 (0.649)	-6.813 (12.810)	5.902 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.586 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.884 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		15.213 (---)	8.775 (---)	16.351 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.660 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.599 (---)	---	---
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		11.734 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.292 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		16.550 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		17.682 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.170 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		26.215 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		41.384 (---)	---	---
EOT	分析的數量	9名參與者	6名參與者	7名參與者
		-1.962 (11.426)	0.985 (5.919)	-10.371 (14.208)

【0174】 在每個指定時間點肺總量（Total Lung Capacity，TLC）占預計值百分比相對於基線的變化。TLC是在以最大力量吸氣時肺部的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

表25.在每個指定時間點肺總量（TLC）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定時間點肺總量（TLC）占預計值百分比相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： TLC占預計值百分比				
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-9.0 (13.4)
第3週期，第1天	分析的數量	14名參與者	12名參與者	12名參與者
		1.6 (11.9)	1.9 (8.5)	-0.6 (14.8)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	3.3 (14.0)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	9名參與者	10名參與者
		-2.6 (16.8)	-7.2 (10.5)	-1.7 (11.2)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-4.4 (11.6)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	7名參與者	12名參與者
		-3.7 (6.6)	-4.4 (6.3)	-2.6 (13.4)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	6名參與者
		---	-5.0 (---)	-0.2 (12.9)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		-2.9 (6.1)	-6.0 (8.5)	-0.9 (15.8)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	-18.5 (6.4)	3.6 (14.7)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		0.7 (4.3)	-5.2 (11.2)	-3.0 (19.7)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		-9.0 (---)	0.0 (---)	-8.0 (14.2)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-0.3 (7.1)	-10.3 (18.7)	-3.3 (17.6)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		23.0 (---)	-7.0 (---)	-5.8 (16.5)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		-2.8 (10.8)	-1.0 (5.6)	-7.0 (12.0)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		-3.0 (---)	-14.0 (12.7)	-15.5 (9.5)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	7名參與者
		-3.0 (6.2)	-17.0 (11.4)	-18.1 (15.6)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-16.0 (8.5)	0.0 (13.9)
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-4.6 (6.1)	-7.7 (10.5)	-7.0 (5.4)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		---	-9.5 (16.3)	-9.3 (15.4)
第21週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	5名參與者
		0.3 (9.3)	-18.0 (---)	-14.4 (24.0)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-18.5 (6.4)	-21.0 (14.1)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (8.7)	-21.0 (19.8)	-2.8 (18.8)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		0.0 (---)	-15.0 (---)	-34.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-3.0 (7.1)	-19.5 (13.4)	-6.3 (24.1)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		5.5 (16.3)	-24.0 (12.7)	-14.5 (24.7)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-1.0 (17.0)	-27.5 (21.9)	12.0 (14.1)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	1名參與者
		7.5 (17.7)	-36.0 (---)	17.0 (---)

		群組1：貝魯舒地 爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地 爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地 爾400 mg QD
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	0名參與者
		14.0 (11.3)	-39.0 (---)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		10.5 (7.8)	-23.5 (16.3)	13.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		6.0 (---)	---	-6.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-7.0 (---)	-41.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		24.0 (28.3)	-30.0 (21.2)	23.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		38.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		33.0 (---)	-16.0 (---)	21.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		19.0 (---)	---	25.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-13.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	1.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		29.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		18.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	10名參與者	7名參與者	8名參與者
		5.2 (27.5)	-2.4 (15.0)	-12.6 (20.1)

【0175】 在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化。RV是最大用力呼氣後殘留在肺部的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析

的數量」 = 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0176】 表26.在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化				
平均值（標準差） 度量單位： RV占預計值百分比				
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-18.0 (30.1)
第3週期，第1天	分析的數量	14名參與者	12名參與者	12名參與者
		0.2 (22.2)	-4.6 (18.8)	9.0 (34.4)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	17.8 (29.0)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	11名參與者	10名參與者
		5.2 (24.5)	-11.5 (26.9)	-3.7 (29.8)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-10.9 (37.5)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	8名參與者	12名參與者
		4.9 (29.1)	-9.9 (17.1)	-7.5 (33.0)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	6名參與者
		---	-28.0 (---)	2.5 (39.7)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		6.4 (27.4)	-19.9 (24.3)	0.1 (35.6)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	-47.5 (0.7)	1.4 (38.2)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		22.1 (29.6)	-10.5 (28.3)	5.4 (38.0)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		-28.0 (---)	-5.0 (---)	-22.2 (49.9)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		20.3 (19.9)	-27.0 (35.6)	0.3 (32.6)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		78.0 (---)	-31.0 (---)	-6.5 (36.3)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		20.3 (27.4)	-0.7 (18.1)	-16.7 (22.3)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (---)	-36.5 (13.4)	-27.5 (31.9)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	7名參與者
		13.6 (27.8)	-47.3 (25.1)	-39.1 (26.2)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-42.0 (0.0)	-7.3 (33.7)
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		5.4 (28.7)	-19.7 (18.0)	-23.5 (18.7)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (37.5)	-22.0 (44.3)
第21週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	5名參與者
		8.3 (10.0)	-44.0 (---)	-30.2 (51.2)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-33.0 (19.8)	-41.0 (46.7)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	4名參與者
		0.3 (5.1)	-72.0 (---)	1.5 (44.8)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-4.0 (---)	-17.0 (---)	-78.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		1.0 (9.9)	-34.0 (31.1)	-23.3 (56.0)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		19.5 (41.7)	-39.5 (20.5)	-41.0 (28.3)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	2名參與者
		-13.0 (42.4)	-13.0 (---)	17.5 (40.3)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		21.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	1名參與者
		15.0 (43.8)	-93.0 (---)	61.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	0名參與者
		14.5 (36.1)	-70.0 (---)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		3.5 (36.1)	-34.5 (33.2)	47.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		17.0 (---)	---	-20.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-54.0 (---)	-70.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		43.0 (89.1)	-43.0 (42.4)	81.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		80.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		58.0 (---)	-26.0 (---)	75.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		42.0 (---)	---	87.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-50.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		-14.0 (---)	---	-5.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-4.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		53.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		17.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		18.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-20.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-18.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-8.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	11名參與者	8名參與者	8名參與者
		6.3 (24.3)	10.6 (34.9)	-18.5 (32.6)

【0177】 藥動學 (PK)：藥動學 (PK) 的最大實測血漿濃度 (C_{max})：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 的最大實測血漿濃度 (C_{max})。C_{max}是通過非隔室分析獲得的最大實測血漿濃度。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物KD025m1和KD025m2的C_{max}數據。時間範圍：第1和2週期：用劑前 (0小時)，第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析，

包括所有接受至少一劑研究藥物且至少被抽取1個用劑後PK樣品的參與者。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0178】 表27.藥動學 (PK) Cmax

		群組1:貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2:貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3:貝魯舒 地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學 (PK) : 貝魯舒地爾 及其代謝物 (KD025m1和 KD025m2) 的最大實測血漿 濃度 (Cmax)				
幾何平均值(幾何變異係數) 度量單 位: 奈克/毫升				
貝魯舒地爾: 第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		2500 (60.1%)	1400 (98.5%)	2960 (69.7%)
貝魯舒地爾: 第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		2020 (101%)	1890 (120%)	3270 (63.0%)
KD025m1: 第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		44.4 (67.9%)	34.8 (58.8%)	63.9 (59.4%)
KD025m1: 第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者
		36.2 (43.0%)	45.0 (38.6%)	55.8 (82.1%)
KD025m2: 第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者
		208 (93.1%)	99.2 (112%)	388 (82.3%)
KD025m2: 第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者
		158 (150%)	145 (147%)	265 (154%)

【0179】 藥動學 (PK) : 貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 的

最大實測血漿濃度的時間 (Tmax)。Tmax被定義為通過非隔室分析獲得的達到最大實測血漿濃度所用的時間。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物 KD025m1和KD025m2的Tmax數據。時間範圍：第1和2週期：用劑前(0小時)，第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0180】 表28.藥動學 (PK) Tmax

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1 和 KD025m2) 的最大實測血漿濃度的時間 (Tmax)				
中位數 (全範圍)				
度量單位：小時				
貝魯舒地爾：第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		2.12 (0.98至5.00)	3.43 (1.97至6.00)	3.03 (1.85至6.00)
貝魯舒地爾：第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		2.53 (0至4.87)	2.47 (0至5.83)	2.66 (1.00至6.02)
KD025m1：第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		2.50 (1.00至3.98)	1.75 (1.08至5.95)	1.98 (0.90至4.95)
KD025m1：第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者
		2.98 (1.17至3.03)	2.05 (1.08至5.83)	2.17 (1.00至4.03)
KD025m2：第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者
		2.82 (1.93至5.00)	3.00 (2.00至6.00)	2.98 (1.85至6.00)
KD025m2：第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者
		2.98 (0至3.93)	2.00 (1.05至5.07)	3.03 (1.98至6.02)

【0181】 藥動學 (PK)：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積 (AUC0-6hr)。AUC0-6hr被定義為從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積，其通過非隔室分析從濃度-時間資料獲得。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物KD025m1和KD025m2的AUC0-6hr數據。時間範圍：第1和2週期：用劑前 (0小時)，第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0182】 表29.藥動學 (PK) AUC0-6hr

		群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2)從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積 (AUC0-6hr) 幾何平均值 (幾何變異係數) 度量單位： 小時 * 奈克/毫升				
貝魯舒地爾：第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		8350 (60.3%)	4960 (108%)	11500 (97.3%)
貝魯舒地爾：第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		7090 (95.9%)	7190 (115%)	12000 (68.8%)
KD025m1：第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		140 (72.3%)	114 (60.8%)	216 (61.9%)
KD025m1：第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者
		123 (38.2%)	160 (31.3%)	178 (72.9%)
KD025m2：第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者

		群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
		565 (90.8%)	282 (125%)	1150 (97.1%)
KD025m2：第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者
		471 (145%)	513 (122%)	923 (144%)

實例2：貝魯舒地爾的II期隨機化研究

受試者合格性

【0183】 合格的受試者是同種異體造血細胞移植接受者，年齡 ≥ 12 歲，在接受了先前2至5個線的全身性治療之後有持續性cGVHD表現。需要受試者在篩選前2週接受穩定的皮質類固醇療法並且具有 ≥ 60 的Karnofsky或Lansky體力狀況量表得分。允許某些並行的免疫抑制藥物治療，因為藥物間相互作用是預料不到的。如果受試者具有其潛在惡性腫瘤復發；第1秒用力呼氣量（FEV1） $\leq 39\%$ 或NIH肺症狀得分為3；患上移植後淋巴增殖性疾病；肝轉胺酶（天門冬胺酸轉胺酶[AST]或丙胺酸轉胺酶[ALT]） $>$ 正常值上限的3倍；出於任何原因，總膽紅素 $>$ 正常值上限的1.5倍；或目前正在接受依魯替尼，則將他們排除。

研究設計和治療

【0184】 在第1週期第1天的14天內進行合格性篩選。向患有cGVHD的受試者口服投予由貝魯舒地爾 200 mg每天一次（組A）或200 mg每天兩次（組B）組成的治療（圖7）。按照cGVHD嚴重程度和先前依魯替尼暴露對隨機化進行分層（1：1）。在28天治療週期內連續投予貝魯舒地爾，直到cGVHD臨床顯著進展或不可接受的毒性為止。進展是使用器官特異性cGVHD反應評估定義的，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展專案（2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD）（稱為2014 NIH cGVHD共識標準）所定義的。在服用貝魯舒地爾 ≥ 2 週之後，可以由研究人員酌情決定逐漸減少皮質類固醇療法。如果根據研究人員判斷沒有證據證明臨床受益，則在12個

週期的貝魯舒地爾治療之後沒有實現反應的受試者應當退出。

研究終點

【0185】 主要終點是任何時間處的最佳ORR，其根據2014 NIH共識標準被定義為實現完全反應（CR）或部分反應（PR）的受試者的比例。所有反應由研究現場研究人員來評估。次要終點包括反應持續時間（DOR）、到反應所用的時間、LSS匯總得分的變化、無失效生存期（FFS）、皮質類固醇劑量減少和總生存期（OS）。DOR是從初始PR或CR直至文件記錄的cGVHD從最佳反應起的進展的時間、從初始反應到另外的系統cGVHD療法開始或死亡的時間。7天LSS匯總得分是基於開發人員的推薦計算的，並且與自基線的得分進行比較；改善 ≥ 7 分被認為是臨床上有意義的。FFS被定義為在開始貝魯舒地爾與增添新的cGVHD療法、復發或NRM之間的時間。通過不良事件（AE）和嚴重AE（SAE）評估來評價貝魯舒地爾的安全性。相對劑量強度（RDI）用作藥物耐受性的替代量度，並且被定義為實際劑量強度/計畫劑量強度，其中劑量強度被定義為在暴露持續時間內的累積劑量（mg/d）。實際劑量強度是指在暴露持續時間內接受的實際劑量的總和並且包括劑量減少和/或中斷。

統計分析

【0186】 樣本量基於主要功效終點（最佳ORR），計畫進行1次中期分析，並且目標ORR為55%。在目標樣本量為每治療組63名受試者並且估計10%的退出率的情況下，估計每個治療組具有約90%功效（power）產生ORR的95%信賴區間（CI），排除30%作為下邊界。基於與關鍵意見領導的磋商，30% ORR被認為在這個患有cGVHD且醫療需求未滿足的深度預治療群體中是臨床上有意義的。對於最佳ORR的主要終點，使用Hochberg程序進行多重性調節。使用改良的意向性治療（mITT）群體（被定義為接受了 ≥ 1 個劑貝魯舒地爾的隨機化受試者）進行主要分析。在mITT群體中入組了126名受試者之後，計畫分別在約2、6和12

個月時進行中期分析、主要分析和隨訪分析。在此，我們報告了來自12個月分析的資料。使用Clopper-Pearson區間（精確）方法計算CI。

結果

受試者特徵

【0187】 臨床研究總共入組了132名受試者。總的來說，各治療組的基線人口統計學和臨床特徵是可比較的（表30）。在入組時，中位數受試者年齡為56歲（範圍：21-77）。從cGVHD診斷到入組的中位數時間為28個月（範圍：2-162）。在篩選時，基於2014 NIH共識標準，31%的受試者患有中度cGVHD，並且67%患有重度cGVHD；52%具有≥ 4個器官受累。在基線處，36%的受試者的肺部受累，這些受試者中有38%具有2的NIH肺症狀得分。受試者先前用中位數為3個線的全身性治療進行治療。72%的受試者（n = 79）的cGVHD對其最後的線之全身性治療是難治性的，34%（n = 45）先前接受了依魯替尼，29%（n = 38）先前接受了盧梭替尼，並且72%（n = 95）先前接受了≥ 3個線的治療。基線中位數皮質類固醇劑量為每天0.2 mg/kg（範圍為0.03-1.07）的潑尼松當量。基線平均皮質類固醇劑量為每天0.25 mg/kg（範圍為0.03-1.07）的潑尼松當量。

【0188】 表30.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	貝魯舒地爾 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
年齡，中位數（範圍），y	53 (21-77)	57 (21-77)	56 (21-77)
男性	42 (64)	33 (50)	75 (57)
移植的適應症			
AML	28 (42)	25 (38)	53 (40)
ALL	7 (11)	12 (18)	19 (14)
MDS	8 (12)	5 (8)	13 (10)
CML	5 (8)	3 (5)	8 (6)
骨髓纖維化	3 (5)	2 (3)	5 (4)
CLL	2 (3)	2 (3)	4 (3)
非霍奇金氏淋巴瘤和DLBCL	3 (5)	4 (7)	7 (5)
其他	7 (11)	11 (17)	18 (14)
預處理強度			
骨髓破壞性	41 (62)	42 (64)	83 (63)
非骨髓破壞性	22 (33)	22 (33)	44 (33)
未知	3 (5)	2 (3)	5 (4)
幹細胞來源			
周邊血液	57 (86)	63 (96)	120 (91)

骨髓	6 (9)	3 (5)	9 (7)
臍帶血	0	0	0
未知	3 (5)	0	3 (2)
提供者/接受者的HLA配型			
相合	57 (86)	62 (94)	119 (90)
部分相合	8 (12)	3 (5)	11 (8)
未知	0	1 (2)	1 (1)
缺失	1 (2)	0	1 (1)
CMV陽性血清學狀況 (提供者/ 接受者)			
+ / +	23 (35)	16 (24)	39 (30)
i) + / -	3 (5)	8 (12)	11 (8)
ii) - / +	18 (27)	17 (26)	35 (27)
iii) - / -	13 (20)	16 (24)	29 (22)
1未知	3 (5)	3 (5)	6 (5)
未知/未知	5 (8)	6 (9)	11 (8)
缺失	1 (2)	0	1 (1)
iv) 從cGVHD診斷到入組的 時間，中位數 (範圍)，月	25 (2-162)	30 (4-144)	29 (2-162)
NIH cGVHD嚴重程度*			
重度	46 (70)	43 (65)	89 (67)
中度	18 (27)	23 (35)	41 (31)
輕度	2 (3)	0	2 (2)
器官受累			
器官受累數量，中位數(範圍)	4 (0-7)	4 (2-7)	4 (0-7)
≥ 4個器官受累	33 (50)	35 (53)	68 (52)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
關節/筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (74)
嘴	30 (46)	42 (64)	42 (64)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (24)
上胃腸道	13 (20)	10 (15)	23 (17)
下胃腸道	6 (9)	7 (11)	13 (10)
肝	9 (14)	4 (6)	13 (10)
基線整體嚴重程度評級			
0	1 (2)	0	1 (1)
1	0	0	0
2	2 (3)	1 (2)	3 (2)
3	3 (5)	2 (3)	5 (4)
4	8 (12)	3 (5)	11 (8)
5	6 (9)	8 (12)	14 (11)
6	12 (18)	14 (21)	26 (20)
7	11 (17)	20 (30)	31 (24)
8	19 (29)	14 (21)	33 (25)
9	4 (6)	3 (5)	7 (5)
10	0	1 (2)	1 (1)
中位數Karnofsky體力狀況			
60-70	10 (15)	19 (29)	29 (22)
80-90	52 (79)	43 (65)	95 (72)
100	4 (6)	4 (6)	8 (6)
先前療法特徵			
中位數先前LOT，n	3	4	3
2個先前LOT	23 (35)	14 (21)	37 (28)
3個先前LOT	13 (20)	17 (26)	30 (23)

4個先前LOT	15 (23)	14 (21)	29 (22)
5個先前LOT	14 (21)	19 (29)	33 (25)
≥ 6個先前LOT	1 (2)	2 (3)	3 (2)
對先前LOT是難治性的	44 (79)	35 (65)	79 (72)
先前的系統cGVHD療法類型			
CS (潑尼松)	65 (99)	65 (99)	130 (99)
他克莫司	40 (61)	42 (64)	82 (62)
ECP	31 (47)	32 (49)	63 (48)
西羅莫司	29 (44)	33 (50)	62 (47)
依魯替尼	22 (33)	23 (35)	45 (34)
盧梭替尼	20 (30)	18 (27)	38 (29)
MMF	18 (27)	15 (23)	33 (25)
利妥昔單抗	15 (23)	13 (20)	28 (21)
MTX	3 (5)	3 (5)	6 (5)
環孢菌素	4 (6)	3 (5)	5 (4)
伊馬替尼	3 (5)	1 (2)	4 (3)
伊沙佐米	0	1 (2)	1 (1)
奧法木單抗	0	1 (2)	1 (1)
伴隨的系統cGVHD療法類型†			
CS	65 (99)	66 (100)	131 (99)
CNI	24 (36)	25 (38)	49 (37)
ECP	17 (26)	22 (33)	39 (30)
西羅莫司	17 (26)	18 (27)	35 (27)
MMF	11 (17)	2 (3)	13 (10)
伊馬替尼	1 (2)	1 (2)	2 (2)
利妥昔單抗	1 (2)	0	1 (1)
盧梭替尼	1 (2)	0	1 (1)
其他系統cGVHD療法	9 (14)	13 (20)	22 (17)
入組時的潑尼松當量劑量，中位數（範圍），mg/kg/d	0.20 (0.03-0.95)	0.20 (0.03-1.07)	0.20 (0.03-1.07)

除非另有注釋，否則資料為n（%）。由於四捨五入，百分比相加可能不等於100%。

ALL，急性淋巴細胞性白血病；AML，急性骨髓性白血病；CLL，慢性淋巴細胞性白血病；CML，慢性骨髓性白血病；CMV，巨細胞病毒；DLBCL，瀰漫性大B細胞淋巴瘤；GI，胃腸；MDS，骨髓增生異常症候群；MMF，嗎替麥考酚酯；MTX，甲胺蝶呤。

*疾病嚴重程度是使用NIH整體cGVHD嚴重程度評分確定的。

†在第1週期第1天時被分類為伴隨的系統cGVHD藥物治療。

【0189】 CONSORT圖（圖7）示出了受試者的安排。中位數治療持續時間為10個月（範圍：0.4-22.0），並且中位數隨訪為14個月（範圍：1-22）。44%的受試者已經接受≥ 12個月的治療。在資料分析時，37%的受試者繼續接受貝魯舒地爾。中止的原因包括：cGVHD進展（n = 21）、自願退出（n = 13）、AE（n = 16）、醫師決定（n = 11）、潛在惡性腫瘤進展（n = 5）、由於潛在惡性腫瘤或疾病進展而死亡（n = 4）、其他（n = 7）以及不堅持服用研究藥物（n = 3）。

功效

【0190】 貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的最佳ORR分別為74% (95% CI, 62-84) 和77% (95% CI, 65-87) (表6)。所有亞組中均觀察到高ORR (61%-85%) (圖8)。除非另有說明，否則各組的反應合併。無論先前的依魯替尼療法 (n = 46) 或盧梭替尼療法 (n = 38) 如何，貝魯舒地爾的功效都維持不變。用先前盧梭替尼療法的亞組的ORR為68% (95% CI, 51-83)。用先前依魯替尼療法的亞組的ORR (95% CI) 為74% (95% CI, 59-86)。

【0191】 表31. mITT群體內兩個組的功效終點

功效終點：	貝魯舒地爾， 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
ORR	49 (74)	51 (77)	100 (76)
95% CI	62-84	65-87	68-83
治療6個月內發生反應的ORR	47 (71)	48 (73)	95 (72)
95% CI	59-82	60-83	64-80
CR	2 (3)	1 (2)	3 (2)
PR	45 (68)	47 (71)	92 (70)
治療12個月內發生反應的ORR	49 (74)	50 (76)	99 (75)
95% CI	62-84	64-86	67-82
CR	4 (6)	2 (3)	6 (5)
PR	45 (68)	48 (73)	93 (71)
自基線的臨床顯著改善 (LSS) *			
總體	39 (59)	41 (62)	80 (61)
反應者，n/N (%)	34/49 (69)	36/51 (71)	70/100 (70)
無反應者，n/N (%)	5/17 (29)	5/15 (33)	10/32 (31)
6個月時的FFS (95% CI)，%	73 (61-83)	76 (63-84)	75 (66-81)
12個月時的FFS (95% CI)，%	57 (44-68)	56 (43-67)	56 (47-64)
與CS減少所成比例	42 (64)	44 (67)	86 (65)
自基線到最大減少的中位數CS減少，%	38	50	50
CS劑量自基線的平均變化，%			
總體	-43	-48	-45
反應者	-49	-58	-54
無反應者	-22	-10	-16
CS中止	13 (20)	15 (23)	28 (21)

除非另有注釋，否則資料為n (%)。*cGVHD症狀負荷的變化是使用LSS測量的。症狀負荷的臨床上有意義的改善被定義為LSS得分減少 \geq 7分。

【0192】 評價所有受累器官的最佳ORR (包括CR)。在mITT群體中，器官特异性分析證明了，皮膚的最佳ORR為37%，眼的最佳ORR為42%，嘴的最佳ORR為55%，肝的最佳ORR為39%，肺的最佳ORR為26%，關節/筋膜的Best ORR為

71%，上胃腸（GI）道的最佳ORR為52%，下胃腸道的最佳ORR為69%，並且食道的最佳ORR為45%（圖9；表32）。總的來說，7名患者的所有受影響的器官都實現了CR。在具有肺反應的12名受試者中，3名受試者基於FEV1的歸一化（中位數增加23%；範圍：18-25）被評分為CR，另有3名受試者基於在沒有肺功能測試的情況下NIH肺症狀得分從1降低至0被評分為CR。另有六名受試者具有PR，其FEV1增加 $\geq 10\%$ （所有實現PR的受試者的中位數增加10%；範圍：0-15）或在肺功能測試不可用時NIH肺症狀得分降低1分。在具有皮膚反應的41名受試者中，11名受試者的硬化特徵減少，15名受試者的體表面積受累減少，並且13名受試者的體表面積受累和硬化特徵有所改善。根據研究人員的臨床評估，而不是根據2014 NIH共識標準，兩名受試者具有皮膚反應。

【0193】 表32.按劑量和器官系統劃分的ORR匯總

器官系統，n (%)	貝魯舒地爾， 200 mg QD (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg BID (n = 66)	總計 (N = 132)
關節及筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
CR	10 (20)	10 (20)	20 (20)
PR	28 (55)	23 (47)	51 (51)
ORR	38 (75)	33 (67)	71 (71)
下胃腸道	6 (9)	7 (11)	13 (10)
CR	4 (67)	4 (57)	8 (62)
PR	0	1 (14)	1 (8)
ORR	4 (67)	5 (71)	9 (69)
嘴	30 (45)	42 (64)	72 (55)
CR	15 (50)	17 (41)	32 (44)
PR	1 (3)	7 (17)	8 (11)
ORR	16 (53)	24 (57)	40 (56)
上胃腸道	13 (20)	10 (15)	23 (17)
CR	7 (54)	4 (40)	11 (48)
PR	1 (8)	0	1 (4)
ORR	8 (62)	4 (40)	12 (52)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (23)
CR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
PR	0	0	0
ORR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (73)
CR	8 (17)	6 (12)	14 (14)
PR	8 (17)	19 (39)	27 (28)
ORR	16 (33)	25 (51)	41 (42)
肝	9 (14)	4 (6)	13 (10)
CR	2 (22)	2 (50)	4 (31)
PR	1 (11)	0	1 (8)
ORR	3 (33)	2 (50)	5 (39)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
CR	8 (15)	10 (18)	18 (16)

PR	10 (18)	13 (24)	23 (21)
ORR	18 (33)	23 (42)	41 (37)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
CR	4 (17)	2 (9)	6 (13)
PR	3 (13)	3 (13)	6 (13)
ORR	7 (29)	5 (22)	12 (26)

BID，一天兩次；CR，完全反應；GI，胃腸；ORR，總反應率；PR，部分反應；QD，每天。

【0194】 到反應所用的總體中位數時間為5週（範圍：4-66）（圖10A）。91%的反應是在治療的6個月內發生的，並且在治療的6至12個月之後才看到其餘9%的反應。59%的反應者維持反應持續 ≥ 20 週。在反應者群體中，中位數DOR為54週。在6和12個月時的總FFS率分別為75%（95% CI，66-81）和56%（95% CI，47-64）（圖10B）。總的來說，觀察到的非復發死亡率（NRM）（7%）和復發率（3%）低。最常見的失效事件是開始新的系統cGVHD療法（38%）。2年期OS率為89%（95% CI，82-93）（圖10C）。

【0195】 在用貝魯舒地爾治療期間，65%的受試者減少了其皮質類固醇劑量。在mITT群體中，平均皮質類固醇劑量減少了45%，並且在反應者中，平均皮質類固醇劑量減少54%。21%的受試者中止了皮質類固醇療法。另外，那些受試者中有22%成功地中止了鈣調磷酸酶抑制劑（CNI）療法，並且20%和21%的受試者分別中止了西羅莫司和嗎替麥考酚酯。

【0196】 分別在ITT群體的59%和62%中觀察到在貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的情況下7天LSS匯總得分自基線的臨床上有意義的改善（減少 ≥ 7 分）。在貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的組中，觀察到反應者中分別有69%和71%出現這種改善，以及在無反應者中分別有29%和33%出現這種改善。

安全性

【0197】 貝魯舒地爾是耐受良好的，並且中位數RDI為99.7%。81%的受試者接受的RDI $> 95\%$ 。AE與在接受皮質類固醇療法和其他免疫抑制療法（IST）的患有cGVHD的患者中所預期的AE一致（表8）。38%的受試者具有 ≥ 1 個SAE；

最常見的是肺炎（7%）。最常見（ $\geq 5\%$ ）的3級或4級AE是肺炎（8%）、高血壓（6%）和高血糖症（5%）。24%的受試者的肝功能測試（LFT）升高；在基線處，5%的受試者的g-麩胺醯轉移酶（GGT）升高，5%的受試者的AST升高，3%的受試者的ALT升高，3%的受試者的LFT升高，並且1%的受試者的膽紅素增多。最常見的肝相關AE是GGT升高（12%）。在中止治療的83名受試者中，28名（21%）由於總體AE而中止，16名（12%）由於可能藥物相關的AE而中止，5名（4%）由於潛在惡性疾病進展而中止，並且21名（16%）由於cGVHD進展而中止。十四名受試者在研究期間死亡，2名由於可能與貝魯舒地爾相關的多器官衰竭和感染而死亡，2名由於心臟驟停而死亡，2名由於呼吸衰竭而死亡，1名由於肺活檢所致的胸腔積血而死亡，1名由於急性髓性白血病復發而死亡，並且6名在長期隨訪（LTFU）（最後一劑後 > 28 天）期間死亡。3%的受試者中報告了 ≥ 3 級的貧血，2%的受試者中報告了中性粒細胞減少症，並且2%的受試者中報告了血小板減少症。有1例需要治療的艾斯坦氏-巴爾氏病毒血症（Epstein-Barr viremia）病例和1例巨細胞病毒（CMV）再活化病例；這兩個病例都與貝魯舒地爾治療無關。

【0198】 表33.安全性概述

AE	貝魯舒地爾， 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
任何AE	65 (99)	66 (100)	131 (99)
≥ 3 級AE	37 (56)	34 (52)	71 (54)
藥物相關AE	49 (74)	40 (61)	89 (67)
SAE	27 (41)	23 (35)	50 (38)
死亡*	8 (12)	6 (9)	14 (11)
藥物相關SAE	5 (8)	2 (3)	7 (5)
$\geq 20\%$ 的受試者中的所有分級（總體）			
疲勞	30 (46)	20 (30)	50 (38)
腹瀉	23 (35)	21 (32)	44 (33)
噁心	23 (35)	18 (27)	41 (31)
咳嗽	20 (30)	17 (26)	37 (28)
上呼吸道感染	17 (26)	18 (27)	35 (27)
呼吸困難	21 (32)	12 (18)	33 (25)
頭痛	13 (20)	18 (27)	31 (24)
周邊性水腫	17 (26)	13 (20)	30 (23)
嘔吐	18 (27)	10 (15)	28 (21)
肌肉痙攣	13 (20)	13 (20)	26 (20)
任一組中的 $\geq 5\%$ 中 ≥ 3 級			

肺炎	6 (9)	4 (6)	10 (8)
高血壓	4 (6)	4 (6)	8 (6)
高血糖症	3 (5)	3 (5)	6 (5)
肝相關AE	12 (18)	19 (29)	31 (24)
GGT升高	6 (9)	10 (15)	16 (12)
AST升高	5 (8)	8 (12)	13 (10)
ALT升高	4 (6)	7 (11)	11 (8)
血鹼性磷酸酶升高	4 (6)	6 (9)	10 (8)
低白蛋白血症	2 (3)	2 (3)	4 (3)
轉胺酶升高	1 (2)	1 (2)	2 (2)
結合膽紅素增多	1 (2)	0	1 (1)
LFT升高	1 (2)	0	1 (1)

所有資料均為n (%)。*六名受試者在長期隨訪 (LTFU) (在最後一劑後> 28天) 期間死亡。

【0199】 本實例2的研究證明了貝魯舒地爾療法對患有類固醇難治性 (SR) cGVHD的患者的有前景的功效和有利的安全性概況。分別在200-mg每天一次治療組和200-mg每天兩次治療組中，由在中位數為3個線的先前全身性治療之後被治療的具有多器官受累和纖維化表現的患有重度cGVHD的受試者組成的研究群體實現74%和77%的最佳ORR。

【0200】 無論對先前治療的反應、cGVHD的嚴重程度和器官受累數量如何，對貝魯舒地爾的反應是持續的且臨床上有意義的。所有器官中均觀察到反應，這是臨床上有意義的，因為難以治療的器官（如肺和肝）以及具有纖維化表現的器官（如皮膚）中實現了CR和PR。cGVHD嚴重損害生活品質，尤其是對具有纖維化多器官受累的患者，治療這些患者可能具有挑戰性。觀察到CR和PR以及LSS改善、相互作用受限和缺乏藥物毒性都是有前景的結果，這些結果證明了貝魯舒地爾治療可能有潛力改善總體患者康樂。七名患者的所有受影響的器官都實現了CR。在cGVHD中，在所有受影響的器官中可能難以實現CR，因為在若干器官（最值得注意的是眼和肺）中會發生不可逆的變化。貝魯舒地爾療法的臨床受益和耐受性證明了有潛力停止在臨床實踐中看到的針對cGVHD的療法的預期迴圈。在12個月分析時，59%的反應者持續反應≥ 20週。在12個月分析時，在反應者中，中位數DOR為54週。

【0201】 在易受由免疫抑制療法 (IST) 所致的AE和感染的影響的患者群體中，貝魯舒地爾是耐受良好的，從而允許大多數受試者繼續堅持療法以獲得臨

床上有意義的結果以及生活品質的改善，這可以通過繼續治療進行維持。僅12%的受試者由於可能的藥物相關AE而中止了貝魯舒地爾。中位數治療持續時間為10個月（範圍：0.4-22.0），並且在此時間點之後，37%的受試者繼續接受貝魯舒地爾。AE是可管理的，並且很少的 ≥ 3 級SAE可歸因於貝魯舒地爾。兩個治療組之間的SAE率是可比較的。許多目前的cGVHD治療選項是免疫抑制性的，並且因此增加了感染的風險並且可能引起血液學毒性，包括白血球減少症、貧血和血小板減少症。 $< 4\%$ 的受試者中存在 ≥ 3 級血細胞減少症，並且僅有一例與貝魯舒地爾治療無關的巨細胞病毒（CMV）再活化的報告。血細胞減少症和CMV感染呈現為cGVHD和cGVHD治療的嚴重併發症；因此，低的 ≥ 3 級血細胞減少症比率和CMV感染率是貝魯舒地爾的安全性概況的有前景的特徵。

【0202】 在本研究中，所有受試者都接受了貝魯舒地爾。要求隨機化到最佳可用療法不被認為是合適的，因為受試者先前在 ≥ 2 個線的全身性治療後有進展，其中反應率是歷史最低的。實際上，此研究中的受試者在入組之前已經嘗試了中位數為三個線的針對cGVHD的最佳可用治療，其中除其他藥劑外尤其使用了ECP（48%）、依魯替尼（34%）、盧梭替尼（29%）和利妥昔單抗（21%）。在對其最後一個線的治療是難治性的受試者中，最佳ORR是75%。

【0203】 基於在這項研究中觀察到的相似的功效和安全性，每天200 mg是治療SR cGVHD的優選劑量。儘管每天兩次200 mg劑量在某些器官（如皮膚）中顯示出更高的反應，並且AE略少，但與每天200 mg劑量相比的差異不被認為是顯著的。

實例3：在用貝魯舒地爾治療的受試者中肺特異性反應的組合分析

方法. 受試者和研究設計

【0204】 入組實例1和2中所述的臨床研究的受試者作為組合分析的群體。

【0205】 BOS患者被鑒定為：1) 第1秒用力呼氣量占預計值%（% FEV1）為 $\leq 79\%$ ，並且2) 臨床醫生將肺部疾病歸因於cGVHD。如果受試者的%FEV1 $< 40\%$

或NIH肺症狀得分為3，則將其從實例2的研究中排除。

【0206】 在實例1中，對懷疑有已知肺部受累的患者在基線和每個週期的第1天進行肺功能評估。在實例2中，在基線時和在反應評估時（第2至5週期的第1天，然後在其後每隔一個週期的第1天）進行肺功能評估。

【0207】 根據2014 NIH共識標準對cGVHD的嚴重程度進行分級。(Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW等人 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3): 389-401 e381)。治療反應是使用器官特異性cGVHD反應評估來定義的，如由2014 NIH共識標準所定義。(Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M等人 Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6): 984-999)。根據這些標準，肺部的完全反應（CR）被定義為先前受累後正常的%FEV1，或在不存在PFT的情況下先前受累後NIH肺症狀得分為0。肺部的部分反應（PR）被定義為FEV1占預測絕對值%增加了10%，或在不存在PFT的情況下NIH肺症狀得分降低1分或更多分。肺部疾病的進展被定義為FEV1占預測絕對值%降低了10%，或在不存在PFT的情況下NIH肺症狀得分增加1分或更多分，0到1分除外。

【0208】 鑒於ROCK2抑制可能同時解決BOS的炎症和纖維化生理的獨特機制，本實例的分析評價了貝魯舒地爾對BOS受試者的治療效果。(Kitko CL, White ES, Baird K. Fibrotic and sclerotic manifestations of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(1 Suppl): S46-52)。此外，分析了多種肺特異性指標，以便更好地表徵肺功能和患者症狀的縱向變化。

統計分析

【0209】 描述性地報告了基線特徵。進行單變數和多變數邏輯回歸分析以研究與NIH肺反應相關的臨床因素（列於表1）。進行相關性分析以評估肺反應指標之間的相關性。所有檢定是雙側的，顯著性水準為0.05。所有分析均使用SAS 9.3（SAS Institute Inc.，北卡羅來納州凱裡）和R v3.5.2（CRAN項目）進行。

結果. 受試者特徵

【0210】 從實例1和2中所述的臨床研究中鑒定出總共66名BOS受試者。六名受試者因未進行基線後的後續肺功能測試評價而被排除在本分析之外，一名受試者被重新分類為未患有BOS。在59名可評價的受試者中，17名（29%）入組實例1中所述的研究，42名（71%）入組實例2中所述的研究。貝魯舒地爾的劑量為每天200 mg（n = 27，46%）、每天兩次200 mg（n = 23，39%）或每天400 mg（n = 9，15%）。

【0211】 基線人口統計學和臨床特徵示於表34中。入組時的中位數年齡為42.5歲（範圍，26-77）。同種異體HCT主要通過骨髓破壞性調理（n = 44，75%）和來自HLA相合提供者（n = 53，90%）的周邊血液幹細胞（n = 54，92%）進行。從cGVHD診斷到入組的中位數時間為22個月（範圍：1-161）。入組時的NIH cGVHD整體嚴重程度得分為中度（n = 11，19%）或重度（n = 48，81%）。大多數受試者（n = 39，66%）在入組時有至少4個器官被累及。先前線的全身性治療的數量中位數為3（範圍，1-6）。對入組之前線的全身性治療的總cGVHD反應是部分反應（n = 12，20%）、疾病穩定（n = 25，42%）、疾病進展（n = 12，20%）或未知（n = 10，17%）。試驗中接受的貝魯舒地爾療法的中位數週期數為14（範圍，1-57）。在分析時，有16名受試者仍在接受療法。停用貝魯舒地爾的原因包括：cGVHD進展（n = 18），不良事件（n = 8），潛在疾病復發（n = 6），受試者退出（n = 4），醫生決定（n = 4），不依從（n = 2），和死亡（n = 1）。三十一名受試者（53%）在治療時經歷了至少1次呼吸道感染（任何分級），其

中11名受試者經歷了³²次發作。這些感染歸類為上呼吸道感染（n = 33）或肺炎（n = 13）。十一名受試者經歷了³³級呼吸道感染，其中6例中斷或停用了貝魯舒地爾治療。生存者的中位隨訪時間為27個月（範圍，1.8-55），2年總生存率為82%（95% CI：70，90）。

【0212】 表34.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	值
受試者數量	59
年齡，中位數（範圍），y	49 (26-77)
性別，n（%）	
男性	33 (56)
女性	26 (44)
提供者/接受者的HLA相合，n（%）	
相合	53 (90)
部分相合	6 (10)
預處理強度，n（%）	
清髓性	44 (75)
非清髓性	13 (22)
未知	2 (3)
幹細胞來源，n（%）	
周邊血液	54 (92)
骨髓	4 (7)
未知	1 (1)
從cGVHD到入組的中位數時間（範圍），m	22 (1-161)
臨床試驗入組，n（%）	
KD025-208	17 (29)
KD025-213	42 (71)
貝魯舒地爾劑量，n（%）	
200 mg，每天一次	27 (46)
200 mg，每天兩次	23 (39)
400 mg，每天一次	9 (15)
NIH cGVHD整體嚴重程度，n（%）	
中度	11 (19)
重度	48 (81)
累及的器官數量，n（%）	
< 4	20 (34)
≥ 4	39 (66)
先前線的治療的中位數（範圍），n	3 (1-6)
對入組前最後一次全身性治療的反應，n（%）	
部分反應	12 (20)
疾病穩定	25 (42)
疾病進展	12 (20)
未知	10 (17)
貝魯舒地爾療法的中位數週期數（範圍），n	14 (1-57)
基線時NIH肺得分，n（%）	
1 (FEV1 60-79%)	30 (51)
2 (FEV1 40-59%)	23 (39)
3 (FEV1 < 40%)	6 (10)

縮寫：cGVHD：慢性移植抗宿主病；FEV1：第1秒用力呼氣量；m：月；n：數量；NIH：美國國立衛生研究院；y：歲；

根據NIH標準得出的BOS反應

【0213】 表35.肺部指標的定義

指標	定義	分類測量
最佳NIH反應	由2014 NIH反應標準（在不存在PFT的情況下使用%FEV1或NIH症狀得分）得出的最佳反應	<ul style="list-style-type: none"> • 完全反應（CR） • 部分反應（PR） • 無反應（NR）
由PFT得出的最佳NIH反應	由2014 NIH反應標準（僅使用%FEV1定義）得出的最佳反應	<ul style="list-style-type: none"> • 完全反應（CR） • 部分反應（PR） • 無反應（NR）
最佳NIH肺得分	達到最佳NIH肺得分，由2014 NIH標準所定義	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3
最佳NIH肺症狀得分	達到最佳NIH肺症狀得分，由2014 NIH標準所定義	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3
最佳%FEV1反應	與基線相比，%FEV1的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10% • 1- <10% • ≤ 0%
以L計的FEV1的最佳改善%	與基線相比，FEV1（L）的最佳相對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10% • 1- <10% • ≤ 0% • 未知
以mL計的最佳改善	與基線相比，FEV1（mL）的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 200 • 1-200 • ≤ 0 • 未知
最佳改善Lee肺得分	與基線相比，Lee肺症狀得分的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 下降20分 • 下降10-15分 • 下降5分 • 無變化或增加

【0214】 入組時，BOS患者的第1秒用力呼氣量占預計值%（%FEV1）為£79%，並且臨床醫生將肺部疾病歸因於cGVHD。入組時的NIH cGVHD肺得分為1（n = 30，59%）、2（n = 23，39%）或3（n = 6，10%）。根據NIH反應標準，肺cGVHD的最佳ORR為32%（PR 17%，CR 15%），如圖17所示。到首次NIH肺反應所用的中位數時間為5個週期（範圍3-39），而到最佳NIH肺反應所用的中位數時間為7個週期（範圍3-41）。在19位反應者中，有3位受試者符合NIH肺進展標準（中

第108頁，共 116 頁(發明說明書)

位數為4個週期；範圍為3-7），之後滿足反應標準（中位數為11個週期；範圍為4-21）。實例2中描述的試驗旨在允許受試者繼續療法，直到發生臨床上有意義的進展，從而允許繼續投予貝魯舒地爾。

【0215】 NIH反應標準基於%FEV1，或在不存在PFT的情況下基於NIH肺症狀得分。通過對12名受試者（63%）僅測量%FEV1來定義NIH肺反應。在不存在%FEV1的情況下，NIH症狀得分用於定義5名受試者（26%）中的NIH反應。在2名受試者中，NIH反應從PR（根據%FEV1）升級至CR（基於NIH症狀得分）。當僅用PFT評價NIH反應時，肺cGVHD的最佳ORR為24%（PR 14%，CR 10%）。

根據對FEV1的評價得出的BOS反應

【0216】 在研究中收集的所有%FEV1評價的跡線示於圖16中。%FEV1相對於基線的最佳變化示於圖12中。在用貝魯舒地爾治療時，二十三名受試者（39%）經歷了%FEV1相對於基線³ 5%的絕對改善，以及13名受試者（22%）經歷了%FEV1相對於基線³ 10%的絕對改善。無論基線NIH肺得分（得分1（n = 17，57%）；得分2（n = 3，13%）；得分3（n = 3，50%））如何，在受試者中觀察到%FEV1相對於基線³ 5%的最佳絕對改善。分別在84%的反應者（根據NIH標準）和18%的無反應者中觀察到%FEV1相對於基線³ 5%的絕對改善。根據NIH標準（根據定義），%FEV1的絕對改善值為³ 10%的所有13名受試者為反應者。對於%FEV1有³ 5%最佳改善的受試者，在兩次連續的FEV1評價中23個反應中的14個保持。對於%FEV1有³ 10%最佳改善的受試者，在兩次連續的FEV1評價中13個反應中的9個保持。

【0217】 記錄僅入組實例2的研究的受試者的絕對FEV1測量值。在用貝魯舒地爾治療期間，十五名受試者（36%）經歷了FEV1相對於基線至少200 mL的改善。僅在基線肺得分為1（n = 10，41%）或2（n = 5，31%）的受試者中觀察到這種改善。分別在66%的反應者（根據NIH標準）和19%的無反應者中觀察到FEV1相對於基線的200 mL改善。在兩次連續的FEV1評價中，這15個反應中有9個得

以保持。

Lee肺症狀量表得分

【0218】 肺之LSS得分相對於基線的最佳變化示於圖13中。根據用於LSS的方法，我們鑒定出10分差異（相對於基線得分的標準差的一半）作為該資料集中的臨床上有意義的器官特異性變化。（Lee S等人 Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(8): 444-452；Teh C等人 Reliability and Validity of the Modified 7-Day Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3): 562-567.）四十名受試者（68%）在LSS肺得分方面經歷了臨床上有意義的改善（降低10分）。不論基線NIH肺得分如何（得分1（n = 20，66%）；得分2（n = 14，61%）；得分3（n = 6，100%）），在受試者中觀察到臨床上有意義的改善。分別在68%的反應者（根據NIH標準）和68%的無反應者中觀察到臨床上有意義的改善。

亞組和反應預測因子分析

【0219】 在反應與基線NIH肺得分之間存在相關性。最佳ORR是：對於基線NIH肺得分1為50%（PR 23%，CR 27%），對於基線NIH肺得分2為17%（PR 13%，CR 4%），以及對於NIH肺得分3為0%（表36）。

【0220】 表36.根據基線時的肺得分，肺特異性NIH反應。

基線時的NIH肺得分	受試者數量	PR率	CR率	最佳ORR
1	30	23% (30個中的7個)	27% (30個中的8個)	50% (30個中的15個)
2	23	13% (23個中的3個)	4% (23個中的1個)	17% (23個中的4個)
3	6	0% (6個中的0個)	0% (6個中的0個)	0% (6個中的0個)
總計		17% (59個中的10個)	15% (59個中的9個)	32% (59個中的19個)

縮寫：CR：完全反應；NIH：美國國立衛生研究院；ORR：總反應率；PR：部分反應

【0221】 根據NIH標準，進行邏輯回歸分析以鑒定與肺特異性反應相關的臨床因素（表37）。單變數分析鑒定出男性、較低的基線NIH cGVHD肺得分和在貝魯舒地爾之前對最後一次治療的總cGVHD PR為反應的預測因子。這些變數在多變數分析中仍然很重要（男性，OR 14.07，p=0.0037；NIH肺得分1，OR 5.65，p=0.028；對先前線的治療的PR，OR 7.89，p=0.024）。

【0222】 表37.對NIH肺反應的預測因子的邏輯回歸分析

		單變數			多變數				
		OR	95% CI		p值	OR	95% CI		p值
貝魯舒地爾劑量	200 mg QD與 200 mg BID	1.67	0.49	5.62	0.41				
	400 mg QD與 200 mg BID	1.42	0.27	7.52	0.68				
年齡	< 50與≥ 50	0.90	0.30	2.69	0.85				
性別	男性與女性	7.22	1.81	28.8	0.005	14.07	2.36	83.70	0.0037
HLA提供者相合	部分相合與 相合	2.31	0.42	12.7	0.34				
對最後一次全身 性治療的反應	PR與無PR	4.36	1.11	17.2	0.036	7.89	1.31	47.71	0.024
預處理強度	MAC與NMA	3.14	0.62	16.0	0.17				
入組時的NIH嚴重 程度	中度與重度	3.23	0.84	12.40	0.088	2.80	0.50	15.79	0.24
入組時累及的器 官數量	≥ 4與< 4	1.68	0.50	5.61	0.4				
入組時的NIH肺得 分	1與2	4.33	1.32	16.6	0.023				
	3與2	0.33	0.002	3.85	0.5				
入組時的NIH肺得 分	1與（2或3）	5.67	1.63	19.70	0.006	5.65	1.35	29.60	0.028
從cGVHD到入組 的時間 以月計	< 24與≥ 24	0.73	0.24	2.19	0.57				
	< 36與≥ 36	1.35	0.44	4.13	0.6				

縮寫：BID：每天兩次；cGVHD：慢性移植抗宿主病；CI：信賴區間；HLA：人類白細胞抗原；MAC：骨髓破壞性調理；NIH：美國國立衛生研究院；NMA：非清髓性；OR：比優勢比；PR：部分反應；QD：每天一次

肺特異性反應指標之間的相關性

【0223】 研究了BOS反應的多個指標之間的相關性（NIH標準，NIH PFT反應標準，NIH肺症狀得分，FEV1絕對改善，LSS肺得分；定義提供於表35）。展現出59名患者中肺反應指標的最佳變化的熱圖示於圖14中。當檢查在NIH肺得分（得分0-3）和NIH肺症狀得分（得分0-3）之間的關聯時，24對（41%）是一致的，35對（59%）是不一致的。在不一致的35對中，有32對的NIH肺症狀得分低

於NIH肺得分。此外，LSS肺得分與其他指標無相關性。對於根據NIH標準得出的最佳肺反應，19個反應者中的12個(63.2%)和40個無反應者中的27個(67.5%) ($p = 0.77$) 的LSS肺得分至少降低了10分。對於%FEV1的最佳改善，23個中的14個(61%) ($\geq 5\%$ %FEV1) 以及36個中的25個(69%) ($< 5\%$ %FEV1) 示出LSS肺得分的臨床上有意義的改善 ($p = 0.58$) (圖13)。

【0224】 為了進一步評估指標之間的相關性，匯總了治療時獲得的所有時間點的測量值。在NIH肺得分(基於%FEV1)與NIH症狀得分之間583個配對樣本中，285對(49%)一致，295對(51%)不一致。在不一致的對中，266對具有較低的NIH肺症狀得分，29對具有較高的NIH肺症狀得分(圖15A)，表明NIH肺症狀得分在很大程度上高估了患有主要為次晚期疾病的受試者中的反應。如預期的，相比於與NIH肺症狀得分的相關性，以升計的FEV1與%FEV1和NIH肺得分的相關性更好(圖15G、圖15B和圖15D)。例如，NIH肺得分為0的配對樣本均不具有 < 2 L的FEV1，而NIH肺症狀得分為0的99個配對樣本中的31個具有 < 2 L的FEV1。總體上，LSS肺得分在很大程度上與NIH肺得分³¹和NIH肺症狀得分不相關(圖15E和圖15F)。%FEV1與LSS肺得分之間的大多數配對樣本都低於對角線(圖15D)，並且在以升計的FEV1與LSS肺得分之間不存在相關性(圖15F)。

【0225】 在NIH肺得分(基於%FEV1)和NIH症狀得分之間觀察到的不一致表明，症狀得分在很大程度上高估了患有主要為次晚期疾病的患者中的PFT反應。此外，總體上，LSS肺得分在很大程度上與NIH肺得分³¹和NIH肺症狀得分不相關。

【0226】 在對實例1和2的研究進行的這項組合分析中，根據2014 NIH反應標準，在患有主要為次晚期疾病的群體中，貝魯舒地爾與BOS的最佳ORR 32%相關。反應率與NIH cGVHD肺得分成反比，對於基線肺得分為1的受試者，反應率最高。對於基線肺得分為3的受試者，未觀察到任何反應。此外，在多變數分析中，較低的基線NIH cGVHD肺得分和對入組之的先前線的全身性治療的總

cGVHD部分反應均與較高的器官特異性反應率相關。這突出了對處於疾病早期的患者啟動治療的重要性，因為越晚期的疾病可能具有不可逆的纖維化變化和肺破壞。在具有反應的受試者中，達到最佳反應的中位數時間為7個週期（範圍，3-41），這表明與cGVHD的炎症樣表現相比，BOS可能需要更長的治療時間才能實現反應。在治療時，FEV1測量值的跡線很少是線性的。如該分析中所述，在連續評價中僅實現了60%-70%的5%或10%絕對%FEV1改善。儘管如此，FEV1方面的反應表明，對於早期形式的BOS的一部分受試者，肺功能有臨床上有意義的改善。

【0227】 本分析未發現在主要為輕度或中度疾病中FEV1（%FEV1或以L計的FEV1）的測量值與症狀測量值（NIH症狀得分或LSS肺得分）之間的顯著相關性，因此提出了在評價治療反應時最好可以將有關此類指標的問題整合進來。第一症狀通常是BOS的晚期徵兆，可能直到肺功能出現更顯著的下降才會表現。因此，NIH反應標準在沒有FEV1測量的情況下使用NIH症狀得分可導致對反應的高估，尤其是在患有次晚期疾病的患者中如此。在該資料集中，使用NIH症狀得分定義或升級實現了NIH反應的19名受試者中的7名（37%）的臨床反應。此外，症狀得分的臨床意義可能取決於臨床環境。例如，在BOS中，症狀測量可能在患有更晚期疾病的患者（其中顯著FEV1反應的可能性較小）中承擔更多的權重。鑒於許多cGVHD資料集中規模有限或缺乏標準化隨訪，如何整合個體指標（PFT，症狀）和其他測量（功能評估、生物標記物）來完善BOS的反應標準仍然未知。

【0228】 本實例的資料表明，對於患有輕度至中度BOS（包括但不限於早期BOS）的受試者，貝魯舒地爾與肺特異性臨床反應相關。

實例4：該實例描述了一項III期研究，以評價口服貝魯舒地爾對雙側肺移植後患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的成人參與者的功效

【0229】 本研究將評價在≥ 18歲且雙側肺移植後至少1年的患有CLAD 1期或2期的男性或女性參與者中貝魯舒地爾治療的功效和安全性。

受試者合格性

【0230】 合格的患者是至少18歲的參與者，他們是雙側肺移植的接受者，並有進行性CLAD 1期和2期的證據（第1秒用力呼氣量（FEV₁）為移植後峰值的>50%至80%），並伴隨使用阿奇黴素療法和免疫抑制的標準護理方案。

【0231】 入選標準。只有在符合以下所有標準的情況下，參與者才有資格被納入研究。參與者必須在簽署知情同意書時至少18歲。參與者類型和疾病特徵：參與者在篩選時雙側肺移植後≥ 1年。參與者在篩選前9個月內被診斷為患有CLAD。在篩選和隨機化時，參與者呈現為患有CLAD 1期或2期：FEV₁為> 50%至80% PTBL。參與者呈現為患有進行性CLAD。參與者願意按照中心協議繼續所有護理標準治療。參與者在診斷為CLAD後已接受至少6週阿奇黴素。參與者身體質量指數≥ 18 kg/m²。

【0232】 排除標準。如果符合以下任一標準，則將參與者排除在研究之外。醫學病症：FEV₁ ≤ 移植後基線值的50%（CLAD 3和4）。參與者入組其他臨床試驗。參與者不耐受貝魯舒地爾或其任何組分。任何可能影響肺功能測試能力的情況。可以由非CLAD原因解釋的肺功能下降。在隨機化之前的3年內被診斷為惡性腫瘤或對惡性腫瘤進行了治療，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌。未經治療的症狀性胃食管反流病（GERD）。在室內空氣中< 88%的基線靜息氧飽和度或在靜息時使用補充氧。已知QT間期延長（> 480毫秒）。

【0233】 既往/伴隨療法。參與者已接受過除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外的針對CLAD的療法。

【0234】 接受了任何研究藥物、或任何研究設備或程序或本研究的禁忌療法。參與者先前曾暴露於貝魯舒地爾。

【0235】 其他排除標準。對任何研究干預措施或其組分或藥物的敏感性，或者研究者認為禁忌參與研究的其他過敏。已知對阿奇黴素、紅黴素、任何大環

內酯或酮內酯藥物具有過敏性的參與者被排除在研究之外。

研究設計和治療

【0236】 在26週的雙盲治療期期間，患者將接受貝魯舒地爾或安慰劑。參與者已接受過阿奇黴素治療，並將在護理標準免疫抑制療法之外還接受持續的阿奇黴素治療。這項研究將評估QD口服貝魯舒地爾200 mg（如果參與者服用強CYP3A誘導劑或質子幫浦抑制劑，則為200 mg BID）或安慰劑對肺功能下降的影響，如通過肺功能下降的參與者百分比所評估的。例如，與基線相比，肺功能下降可能是第26週時FEV1容積 $\leq 10\%$ 的下降。

【0237】 該研究將由長達4週的篩選期、然後是26週的雙盲治療期組成。在26週的雙盲治療期完成後，所有研究參與者將參加口服貝魯舒地爾200 mg的OLE期（QD；或如果參與者服用強CYP3A誘導劑或質子幫浦抑制劑，則為BID），持續26週。

研究終點

【0238】 終點目標：證明貝魯舒地爾與安慰劑相比在雙側肺移植後的1期和2期CLAD進展中的功效，並評估貝魯舒地爾如何影響CLAD參與者的肺功能；證明貝魯舒地爾與安慰劑相比對在雙側肺移植後CLAD參與者中如通過FEV1測量的肺功能的功效，可以使用其他肺功能測量值，如用力肺活量（FVC）、肺總量（TLC）；評價貝魯舒地爾對CLAD進展（雙盲治療期期間，到CLAD進展所用的時間）的影響；評價貝魯舒地爾對患者報告結局（PRO）（如患者報告結局中從基線到第26週的變化）的影響；評估貝魯舒地爾在雙側肺移植後的CLAD參與者中的安全性（治療中出現的不良事件（TEAE）、特別關注的不良事件（AESI）和實驗室結果）。

【0239】 儘管出於清楚和理解的目的，已經通過說明和例子的方式詳細地描述了本發明，但是描述和例子不應被解釋為限制本發明的範圍。在此引用的所

有專利和科學文獻的公開內容均以其全文通過引用併入本文。

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（chronic lung allograft dysfunction, CLAD）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【請求項2】 如請求項1所述的方法，其中所述CLAD包括閉塞性細支氣管炎症候群（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）。

【請求項3】 如請求項1所述的方法，其中所述CLAD包括限制性同種異體移植症候群（restrictive allograft syndrome, RAS）。

【請求項4】 如請求項1至2中任一項所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【請求項5】 如請求項4所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS。

【請求項6】 如請求項4所述的方法，其中所述受試者患有中度BOS。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述的方法，其中所述CLAD為1期或2期。

【請求項8】 如請求項1至6中任一項所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予於所述受試者。

【請求項9】 如請求項8所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以每天200 mg作為單劑量投予於所述受試者。

【請求項10】 如請求項8所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以兩個劑量各200 mg投予於所述受試者。

【請求項11】 一種治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡啶-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【請求項12】 如請求項11所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS或中度

BOS。

【請求項13】 一種治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾），其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【請求項14】 如請求項12至13中任一項所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS。

【請求項15】 如請求項12至13中任一項所述的方法，其中所述受試者患有中度BOS。

【請求項16】 如請求項13至15中任一項所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以28天週期進行投予。

【請求項17】 如請求項11至16中任一項所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每日400 mg的劑量投予於所述受試者。

【請求項18】 如請求項17所述的方法，其中所述劑量為每天200 mg。

【請求項19】 如請求項17所述的方法，其中所述劑量為每天兩次200 mg。

【請求項20】 如請求項17所述的方法，其中所述劑量為每天400 mg。

【請求項21】 如請求項11至20中任一項所述的方法，其中所述受試者經歷由NIH肺症狀得分和肺功能測試中的至少一種定義的肺部的治療反應。

【請求項22】 如請求項21所述的方法，其中所述肺部的治療反應僅由肺功能測試定義。

【請求項23】 如請求項21所述的方法，其中所述肺部的治療反應僅由NIH肺症狀得分定義。

【請求項24】 如請求項1至23中任一項所述的方法，其中所述肺部的治療反應由%FEV1的測量值定義。

【請求項25】 如請求項24所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述

受試者經歷了%FEV1相對於基線的改善。

【請求項26】 如請求項25所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 5\%$ 的絕對改善。

【請求項27】 如請求項25至26中任一項所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 10\%$ 的絕對改善。

【請求項28】 如請求項24至27中任一項所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了FEV1相對於基線至少200 mL的改善。

【請求項29】 如請求項24至28中任一項所述的方法，其中在基線和在從第2週期第1天開始每個週期的第1天評價FEV1。

【請求項30】 如請求項24至29中任一項所述的方法，其中所述改善在至少兩次連續的FEV1評價內維持。

【請求項31】 如請求項21所述的方法，其中所述受試者經歷由以下定義的肺部的治療反應：根據僅%FEV1的測量值得出的部分反應升級到根據NIH肺症狀得分的測量值得出的完全反應。

【請求項32】 如請求項21或23所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療之前，所述受試者的基線NIH肺症狀得分為1。

【請求項33】 如請求項21或23所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療之前，所述受試者的基線NIH肺症狀得分為2。

【請求項34】 如請求項21或23所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療之前，所述受試者的基線NIH肺症狀得分為3。

【請求項35】 如請求項21、23或32至34中任一項所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。

【請求項36】 如請求項35所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了NIH肺症狀得分為0。

【請求項37】 如請求項35所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了NIH肺症狀得分為1。

【請求項38】如請求項35所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了NIH肺症狀得分為2。

【請求項39】如請求項13至23或31至38中任一項所述的方法，其中所述受試者經歷了由Lee症狀量表肺得分定義的肺部的治療反應。

【請求項40】如請求項39所述的方法，其中在用貝魯舒地爾治療期間，所述受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少10分。

【請求項41】如請求項13至23或31至40中任一項所述的方法，其中所述受試者患有慢性移植抗宿主病，並且先前至少兩線針對所述慢性移植抗宿主病的全身性治療係失敗。

【請求項42】如請求項41所述的方法，其中所述受試者先前兩至五線的針對所述慢性移植抗宿主病的全身性治療係失敗。

【請求項43】如請求項41至42中任一項所述的方法，其中在貝魯舒地爾之前，所述受試者經歷了對所述移植抗宿主病的最後一次治療的部分反應。

【請求項44】如請求項41至43中任一項所述的方法，其中先前線的針對所述慢性移植抗宿主病的全身性治療已經中止。

【請求項45】如請求項41至44中任一項所述的方法，其中所述先前線的全身性治療係選自潑尼松(prednisone)、他克莫司(tacrolimus)、ECP、西羅莫司(sirolimus)、依魯替尼(ibrutinib)、盧梭替尼(ruxolitinib)、MMF、利妥昔單抗(rituximab)、MTX、環孢菌素(cyclosporine)、伊馬替尼(imatinib)、伊沙佐米(ixazomib)和奧法木單抗(ofatumumab)。

【請求項46】如請求項41至45中任一項所述的方法，其中所述cGVHD是類固醇難治性(steroid-refractory, SR)cGVHD。

【請求項47】如請求項1至46中任一項所述的方法，其中所述受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。

【請求項48】如請求項47所述的方法，其中在至少1個週期的貝魯舒地爾治療後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減少。

【請求項49】如請求項47所述的方法，其中在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法中止。

【請求項50】如請求項11至23或31至49中任一項所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以28天週期投予於有需要的受試者，並且其中週期數的範圍為3至15。

【請求項51】如請求項24至30中任一項所述的方法，其中將所述貝魯舒地爾以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予。

【請求項52】如請求項50至51中任一項所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【請求項53】如請求項52所述的方法，其中所述受試者患有輕度BOS。

【請求項54】如請求項52所述的方法，其中所述受試者患有中度BOS。

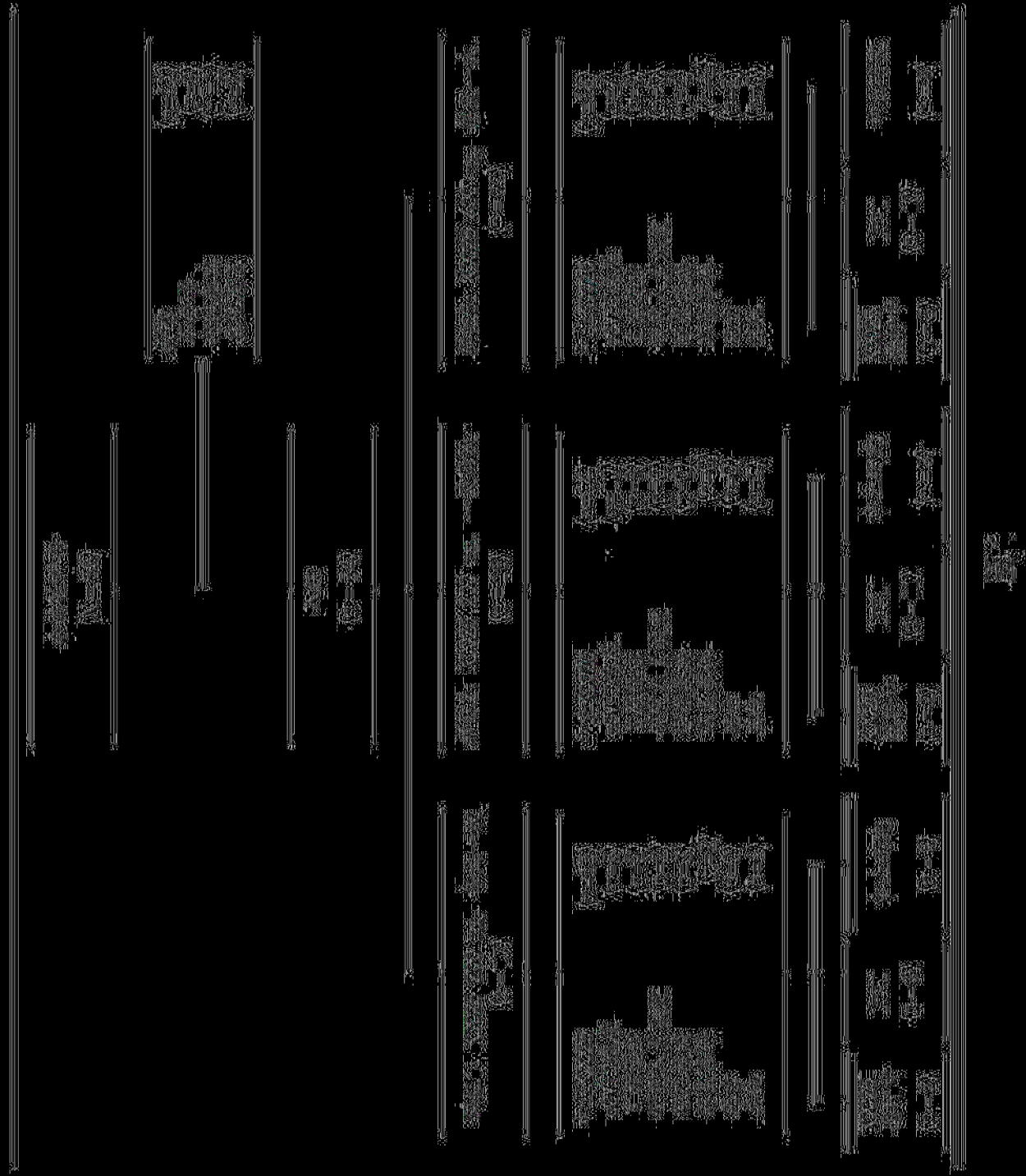
【請求項55】如請求項50所述的方法，其中所述週期數的範圍為5至11。

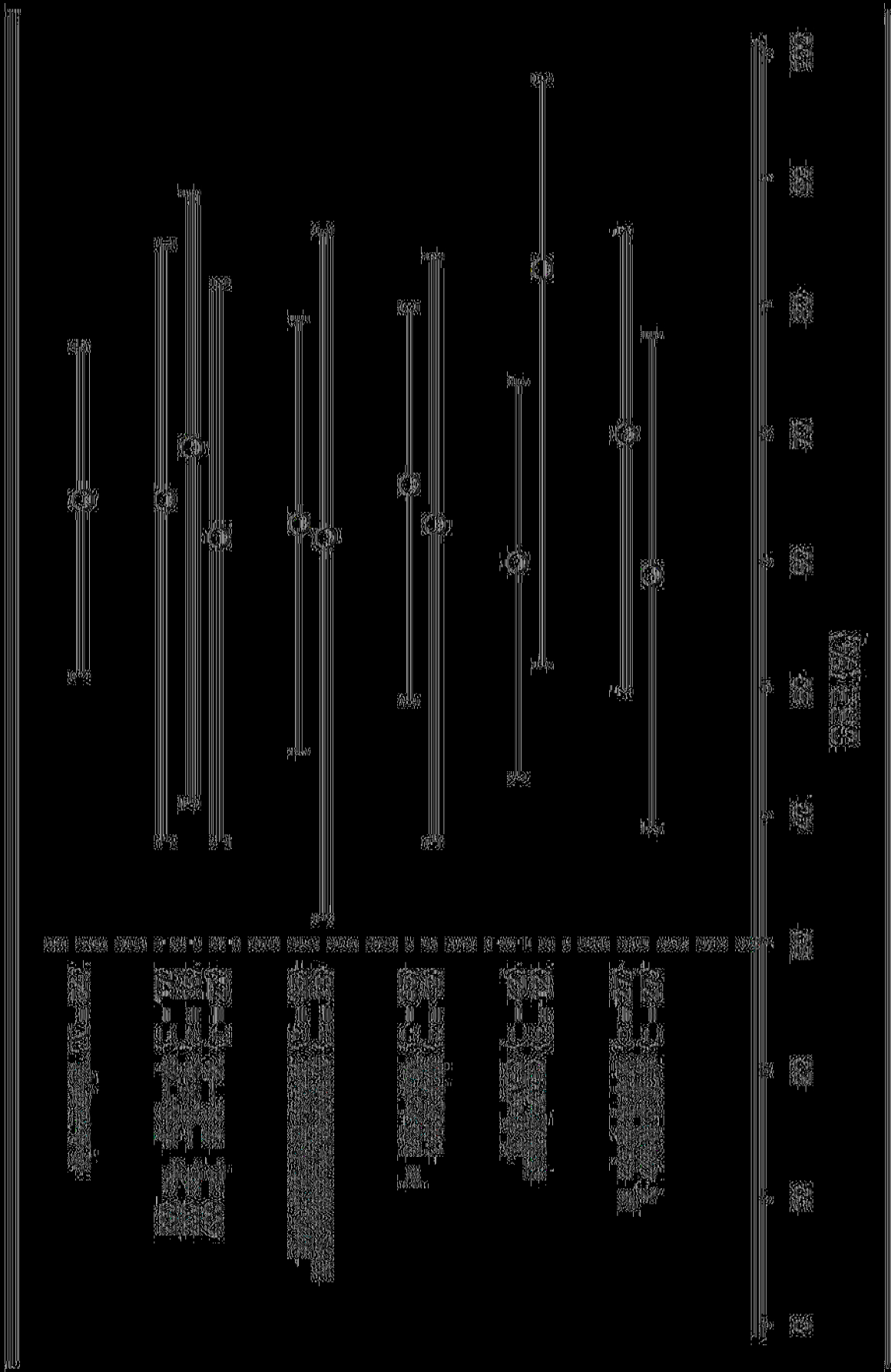
【請求項56】如請求項50或55所述的方法，其中所述週期數的範圍為5至7。

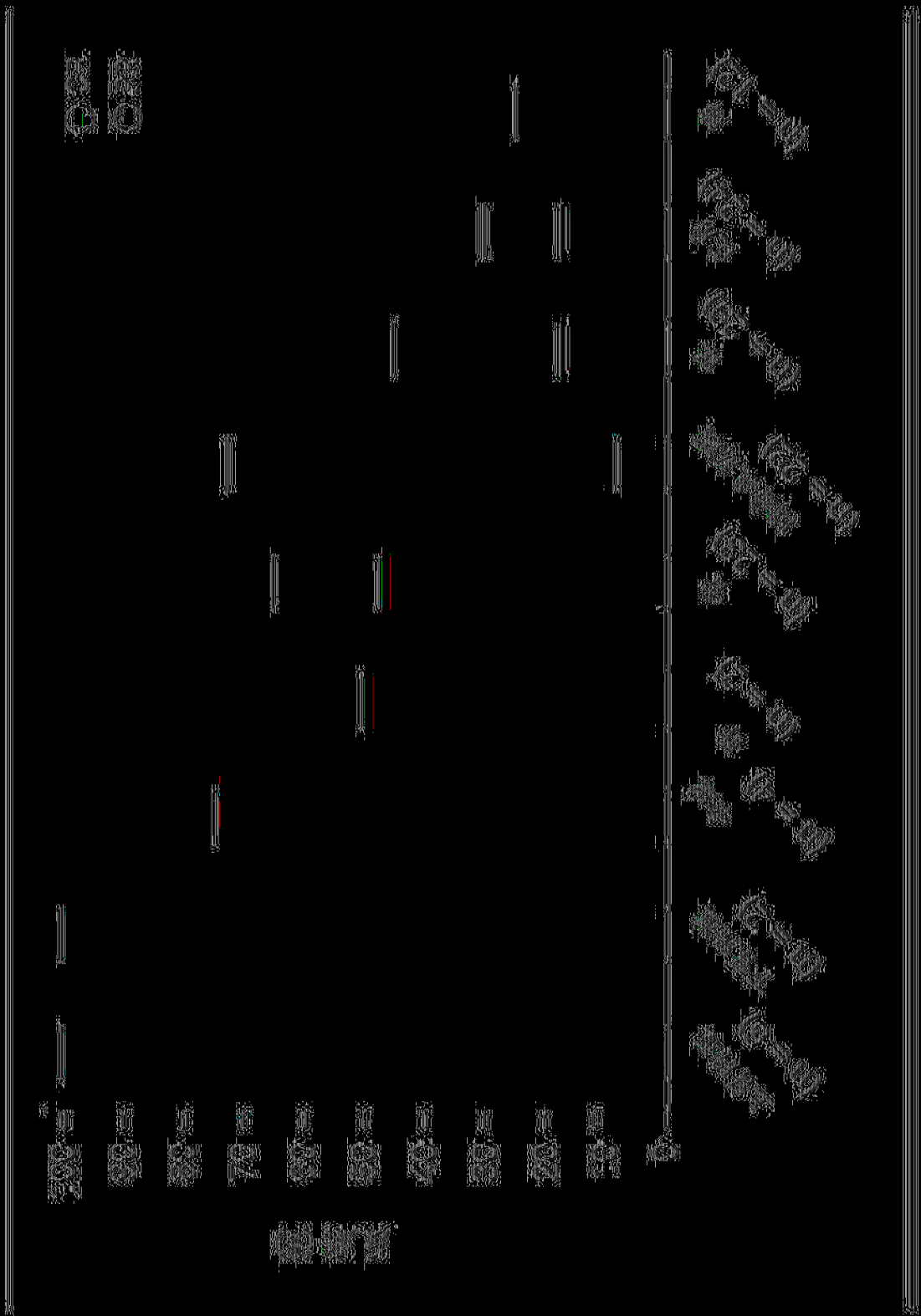
【請求項57】如請求項13至20中任一項所述的方法，其中所述同種異體造血幹細胞移植是通過骨髓破壞性調理和來自HLA相合的提供者的周邊血液幹細胞進行的。

【請求項58】如請求項1至58中任一項所述的方法，其中所述受試者是人類。

(發明圖式)







項目	金額	備註
1. 現金	100,000	
2. 有価証券	500,000	
3. 債権	200,000	
4. 固定資産	300,000	
5. 負債	100,000	
6. 純資産	900,000	

1. 現金
 2. 有価証券
 3. 債権
 4. 固定資産
 5. 負債
 6. 純資産

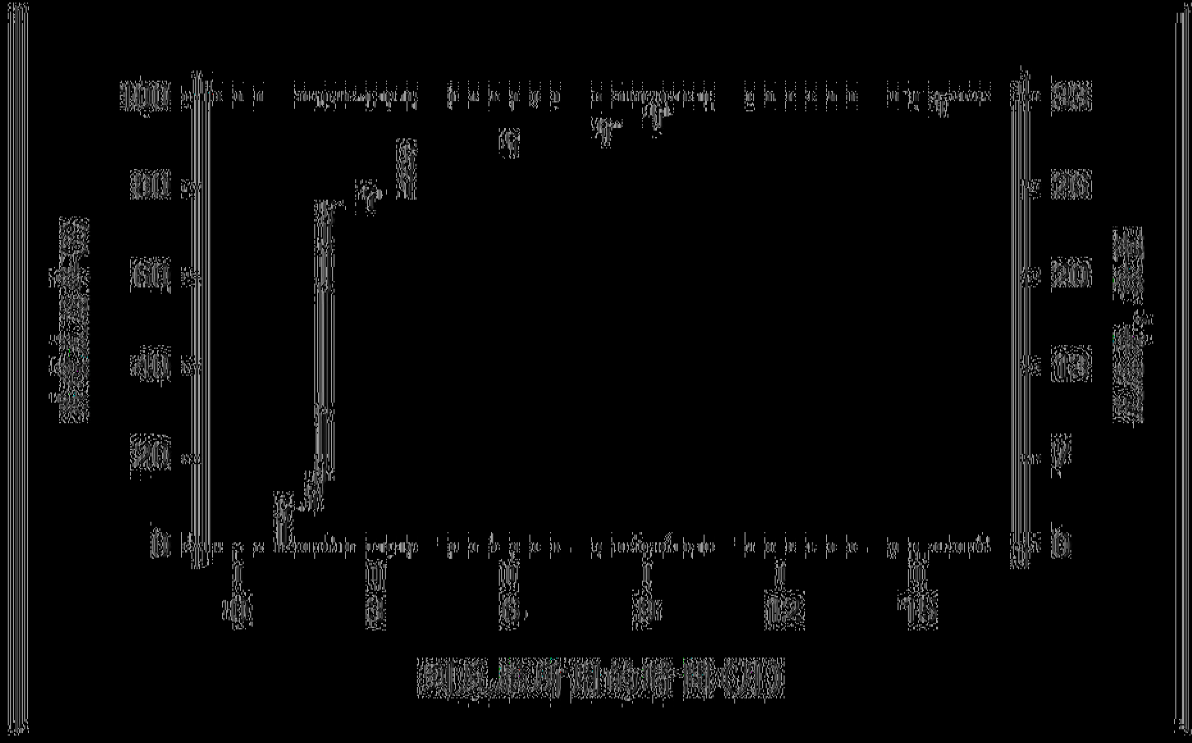
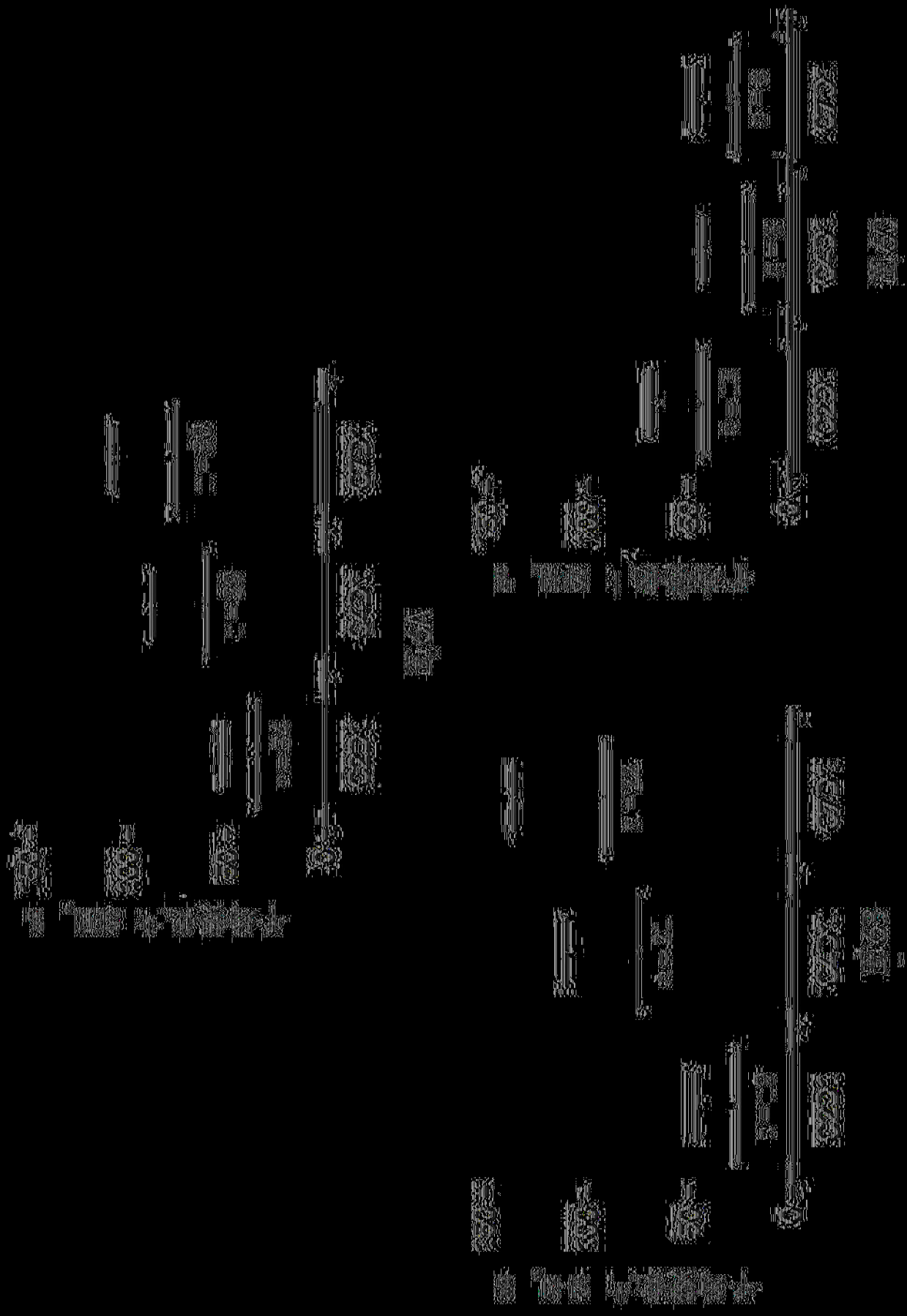
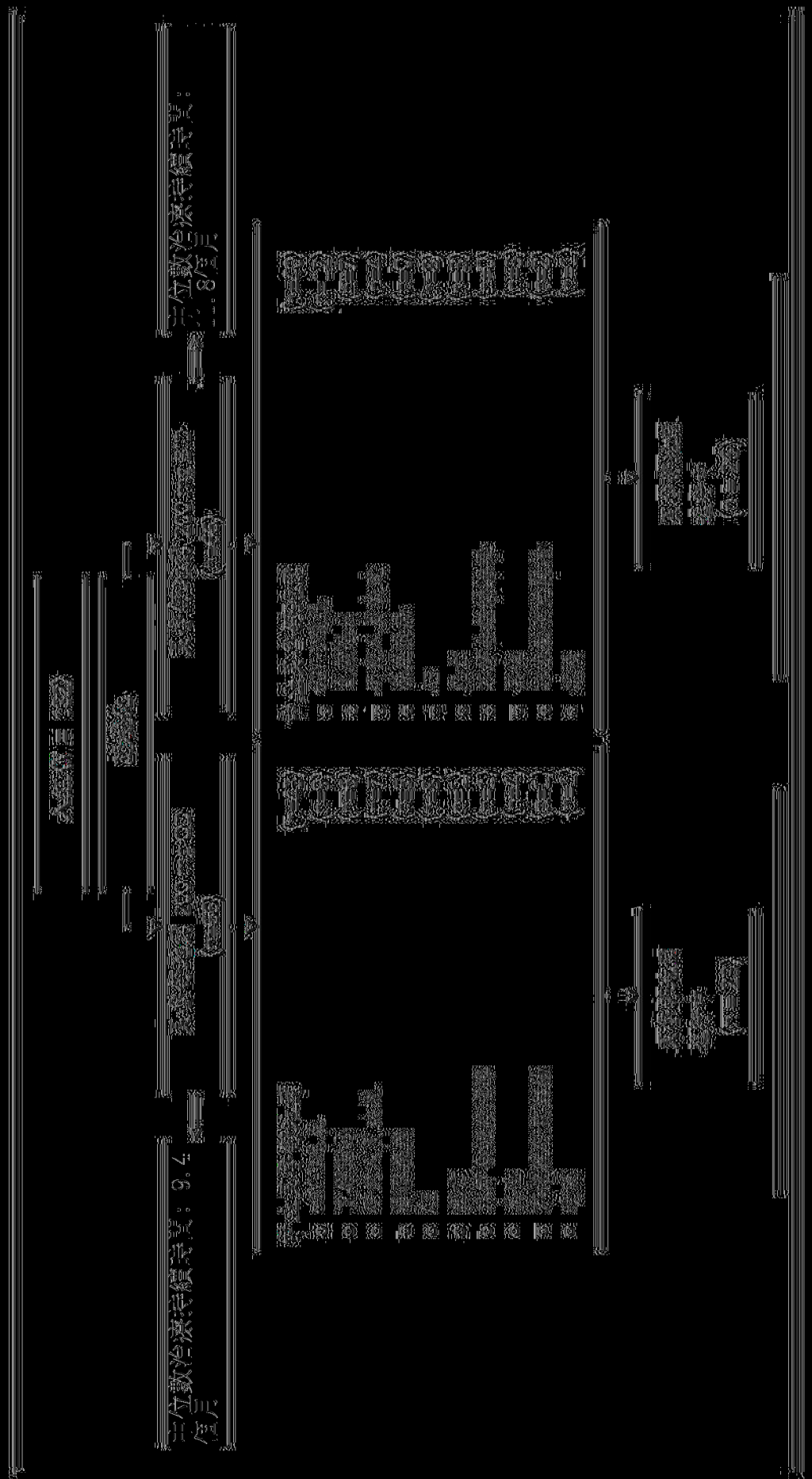


圖 1



圖 2



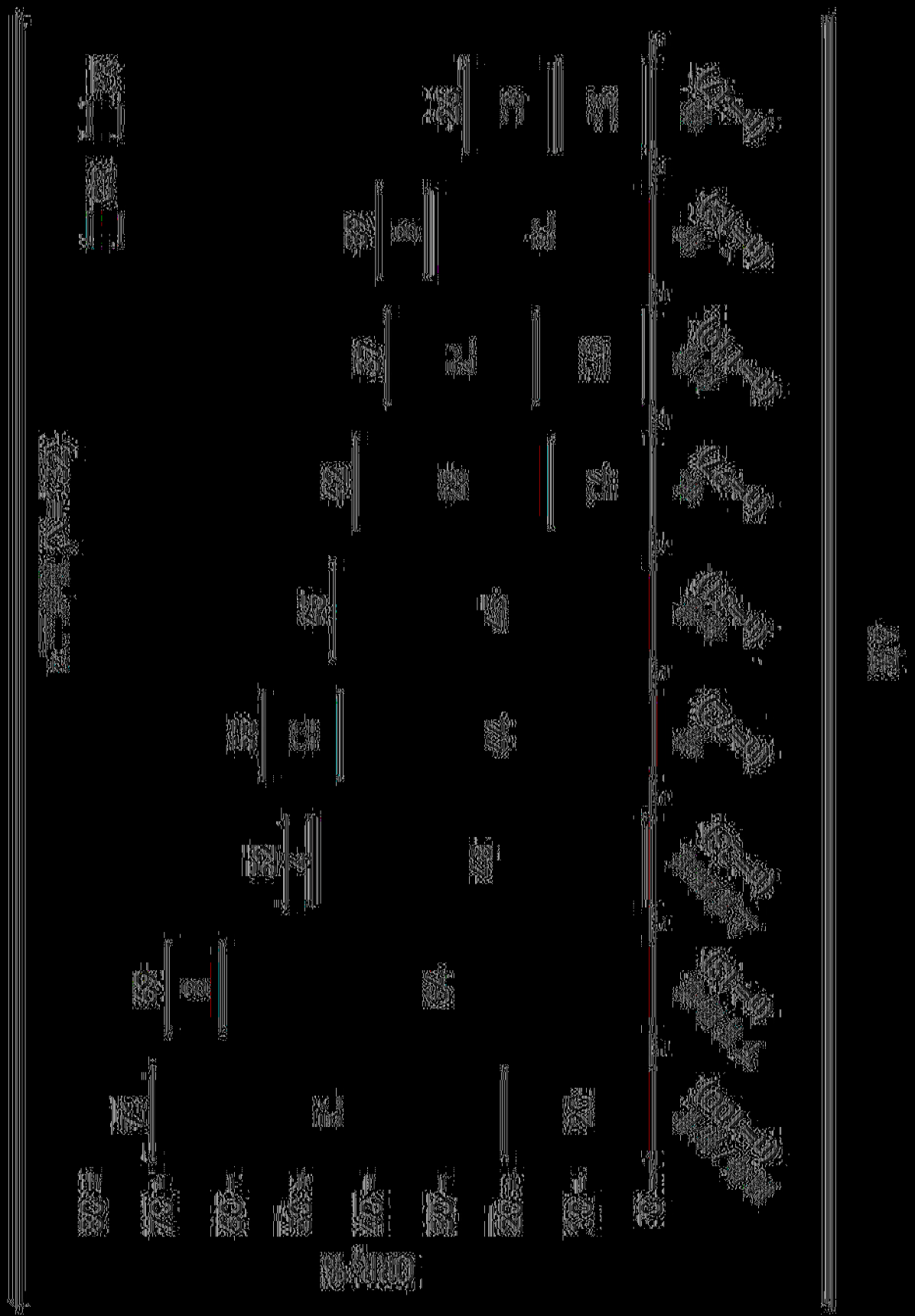


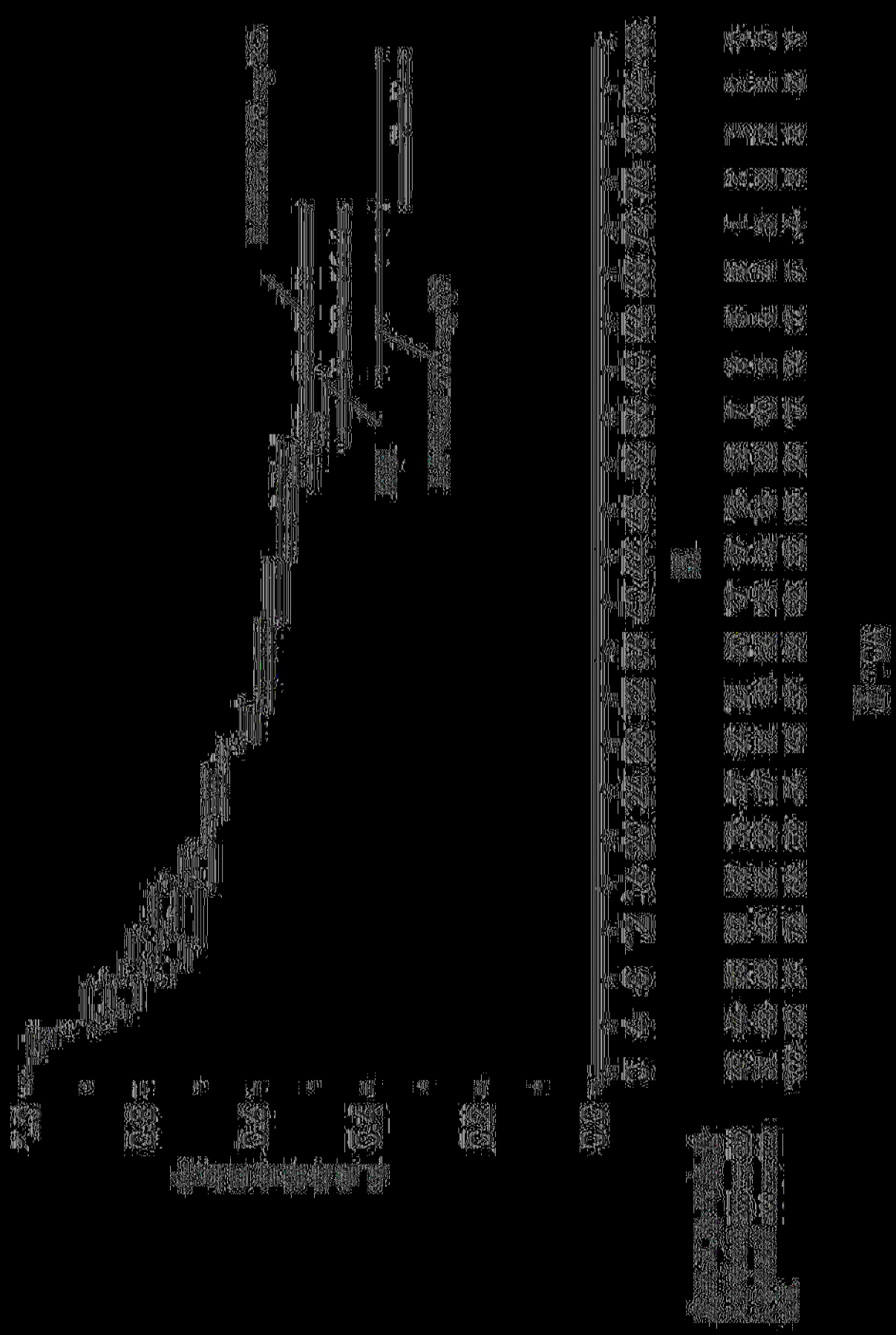
三位數治漆持續時間：8.4 度。

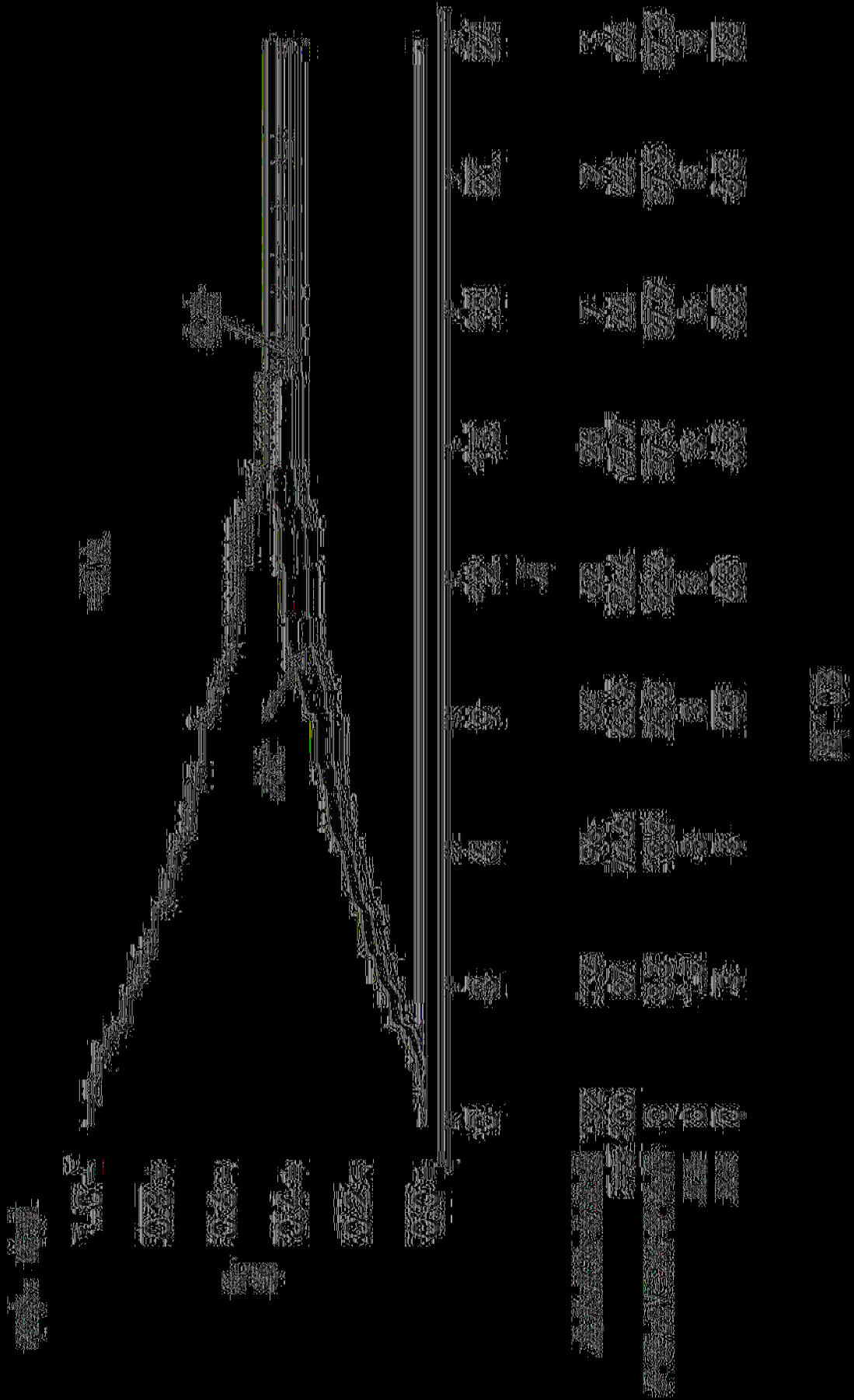
三位數治漆持續時間：9.4 度。

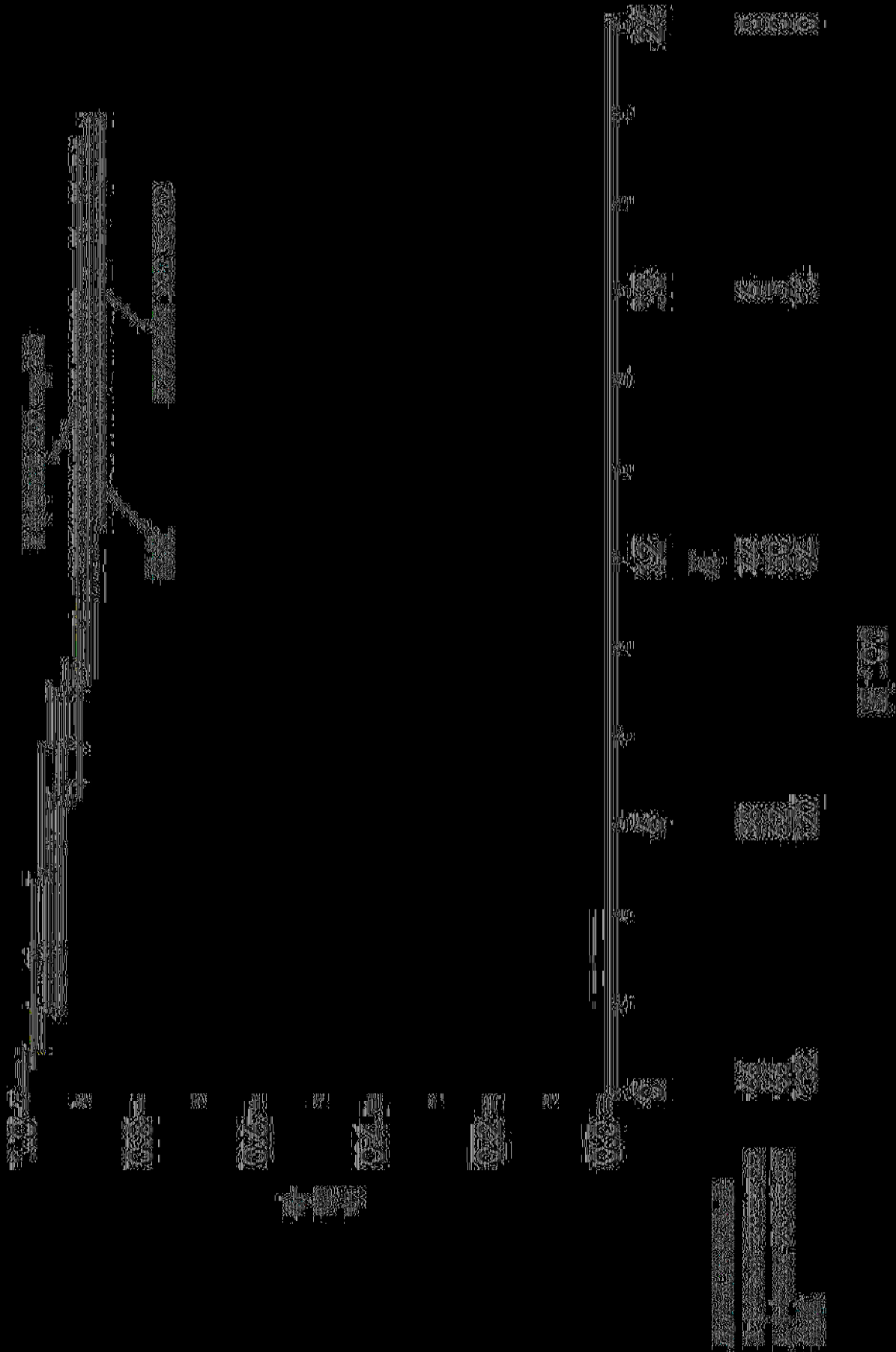
項目	規格	備註
1. 鋼板	S40C	1000x2000
2. 鋼板	S40C	1000x2000
3. 鋼板	S40C	1000x2000
4. 鋼板	S40C	1000x2000
5. 鋼板	S40C	1000x2000
6. 鋼板	S40C	1000x2000
7. 鋼板	S40C	1000x2000
8. 鋼板	S40C	1000x2000
9. 鋼板	S40C	1000x2000
10. 鋼板	S40C	1000x2000
11. 鋼板	S40C	1000x2000
12. 鋼板	S40C	1000x2000
13. 鋼板	S40C	1000x2000
14. 鋼板	S40C	1000x2000
15. 鋼板	S40C	1000x2000
16. 鋼板	S40C	1000x2000
17. 鋼板	S40C	1000x2000
18. 鋼板	S40C	1000x2000
19. 鋼板	S40C	1000x2000
20. 鋼板	S40C	1000x2000
21. 鋼板	S40C	1000x2000
22. 鋼板	S40C	1000x2000
23. 鋼板	S40C	1000x2000
24. 鋼板	S40C	1000x2000
25. 鋼板	S40C	1000x2000

合計









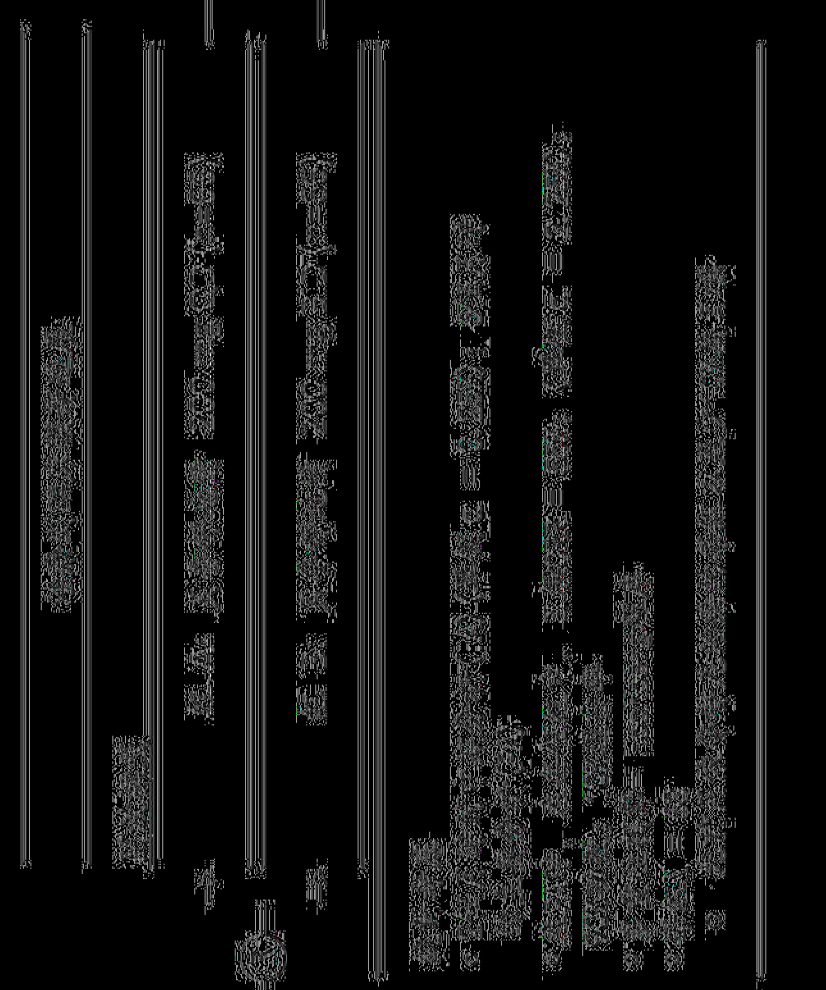
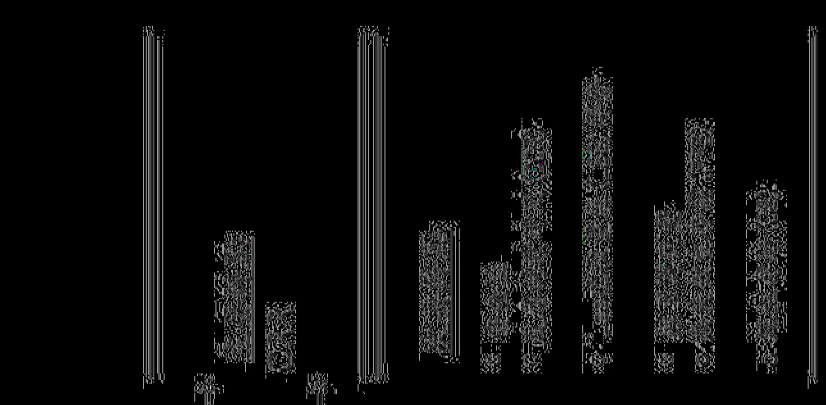


圖 1

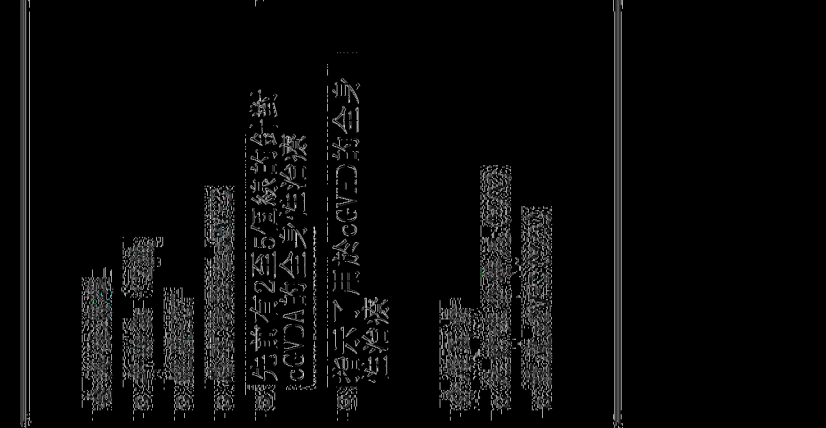
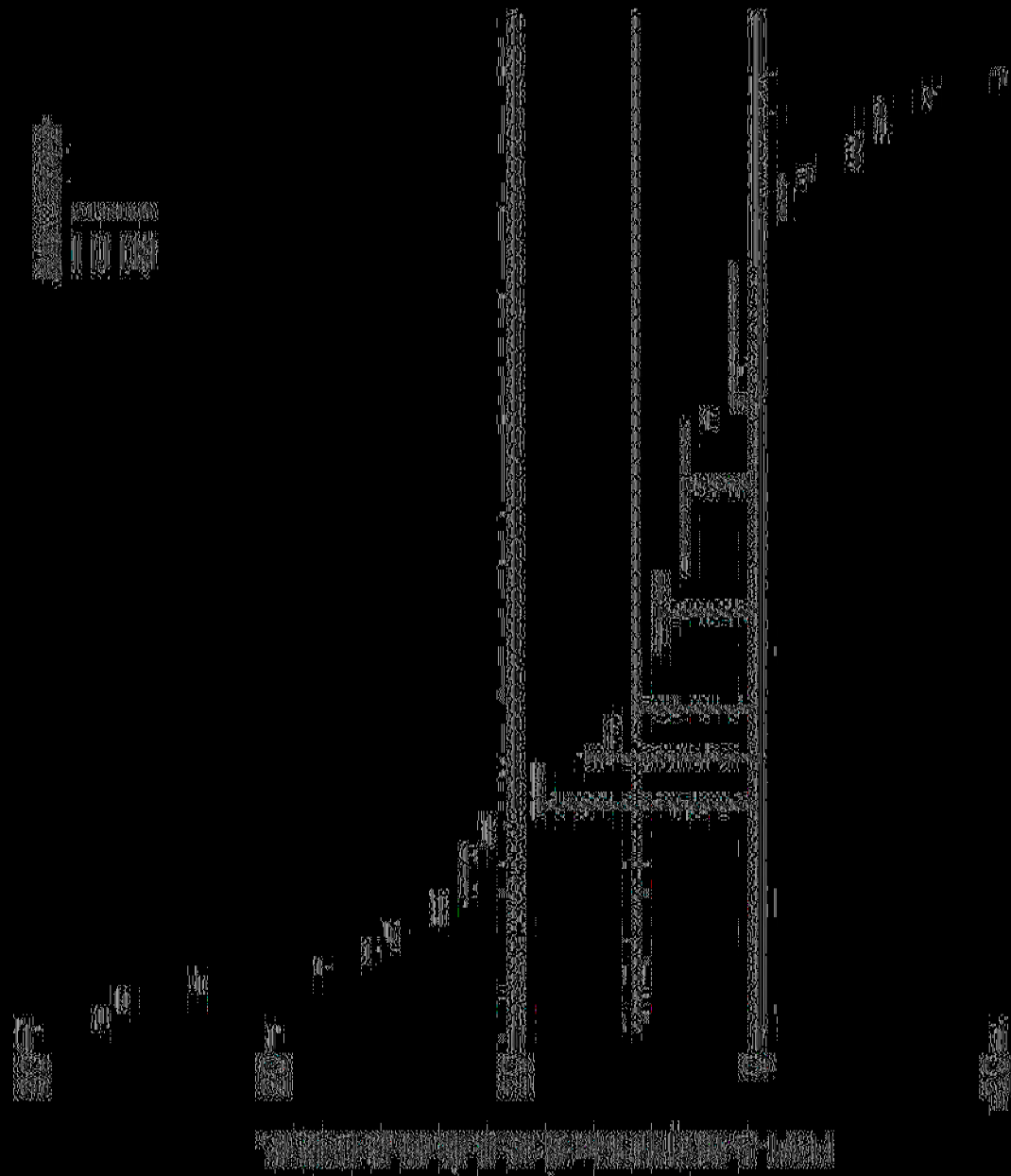
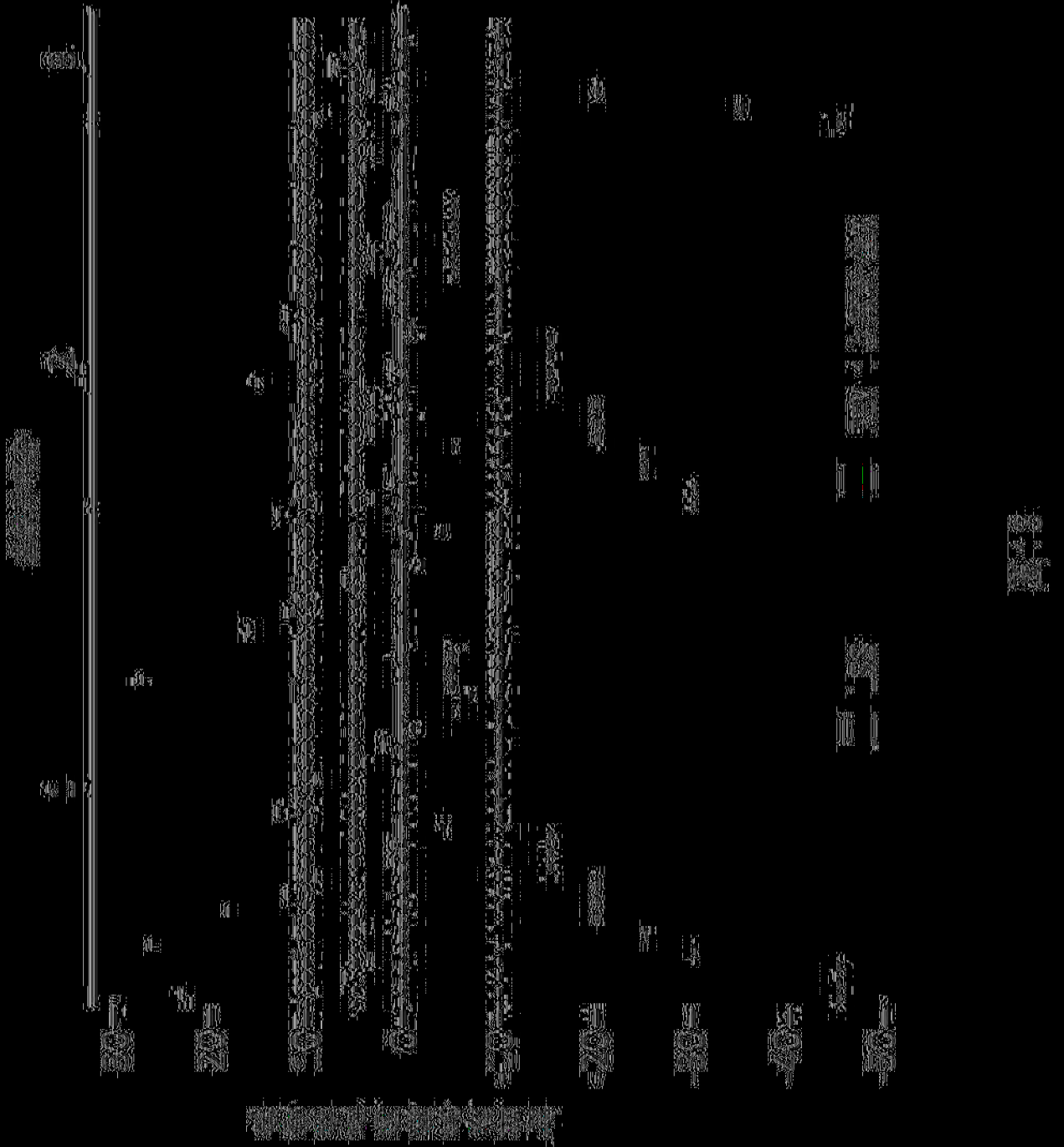


圖 1 顯示了用於 CGV-D 的全身性治療的劑量。在 2018 年，劑量為 2 至 5 毫克的全身性治療。在 2019 年，劑量為 2 至 5 毫克的全身性治療。在 2020 年，劑量為 2 至 5 毫克的全身性治療。在 2021 年，劑量為 2 至 5 毫克的全身性治療。在 2022 年，劑量為 2 至 5 毫克的全身性治療。



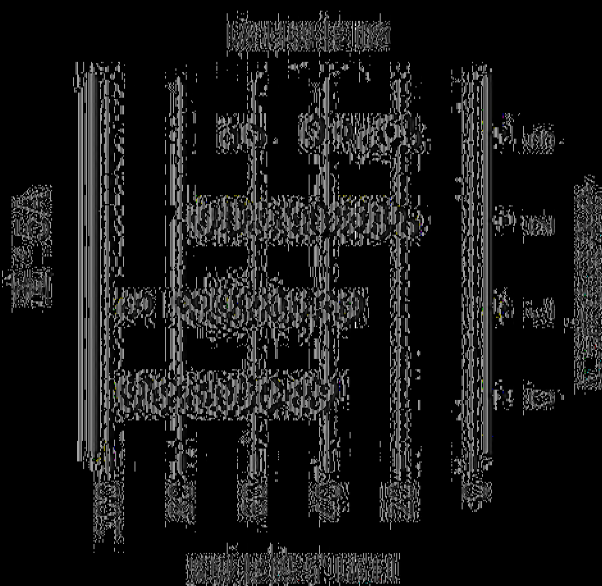
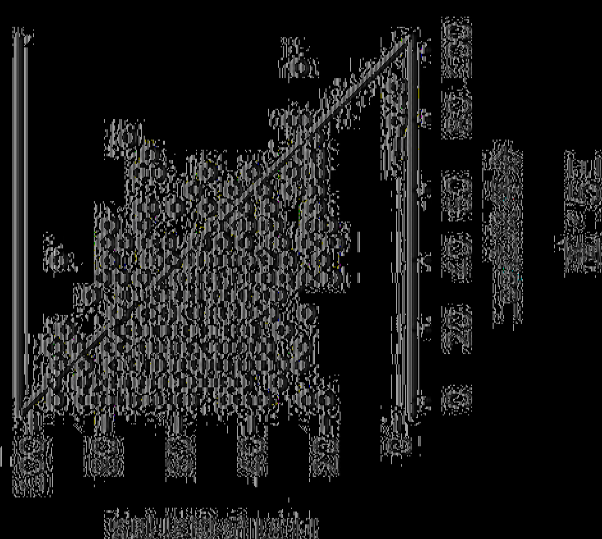
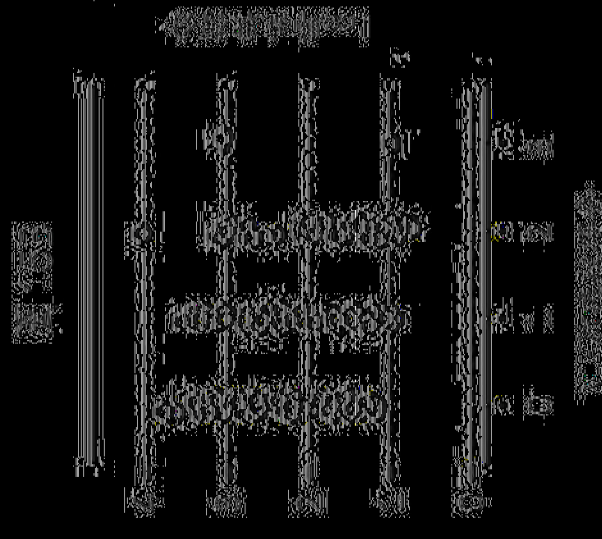
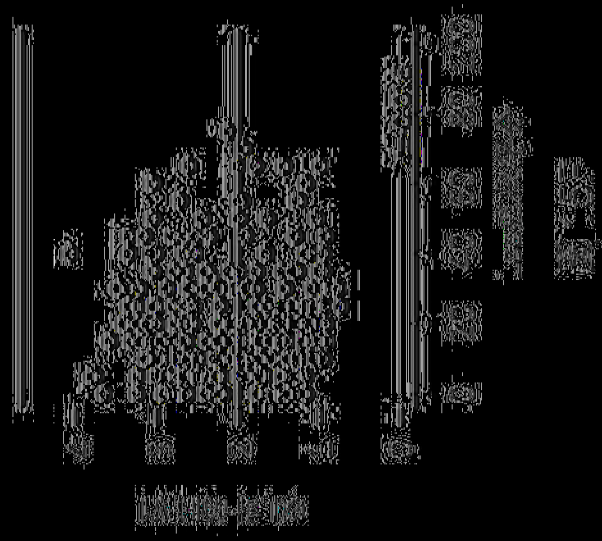
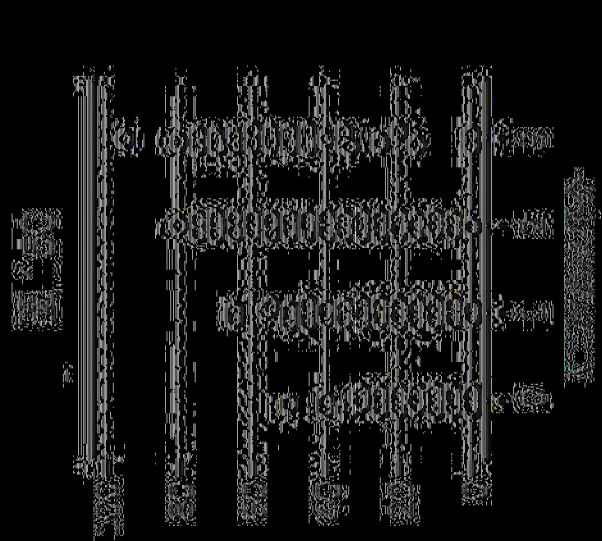


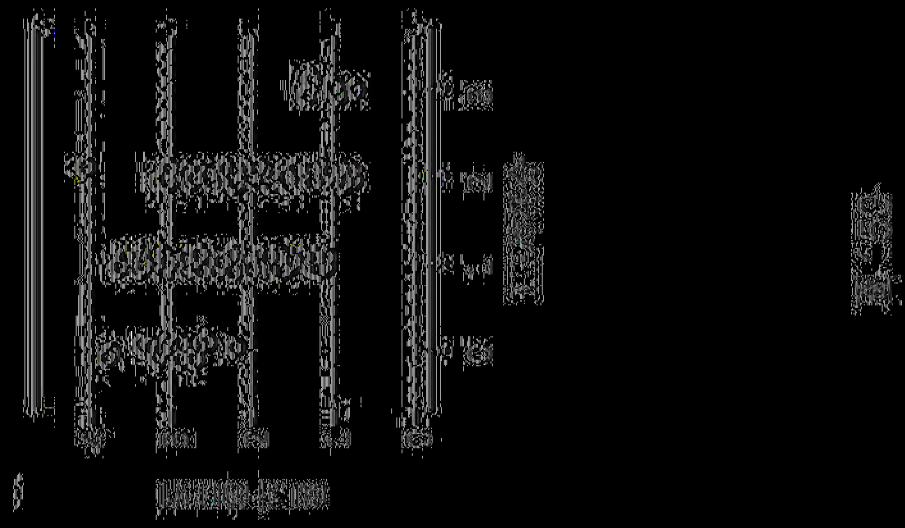
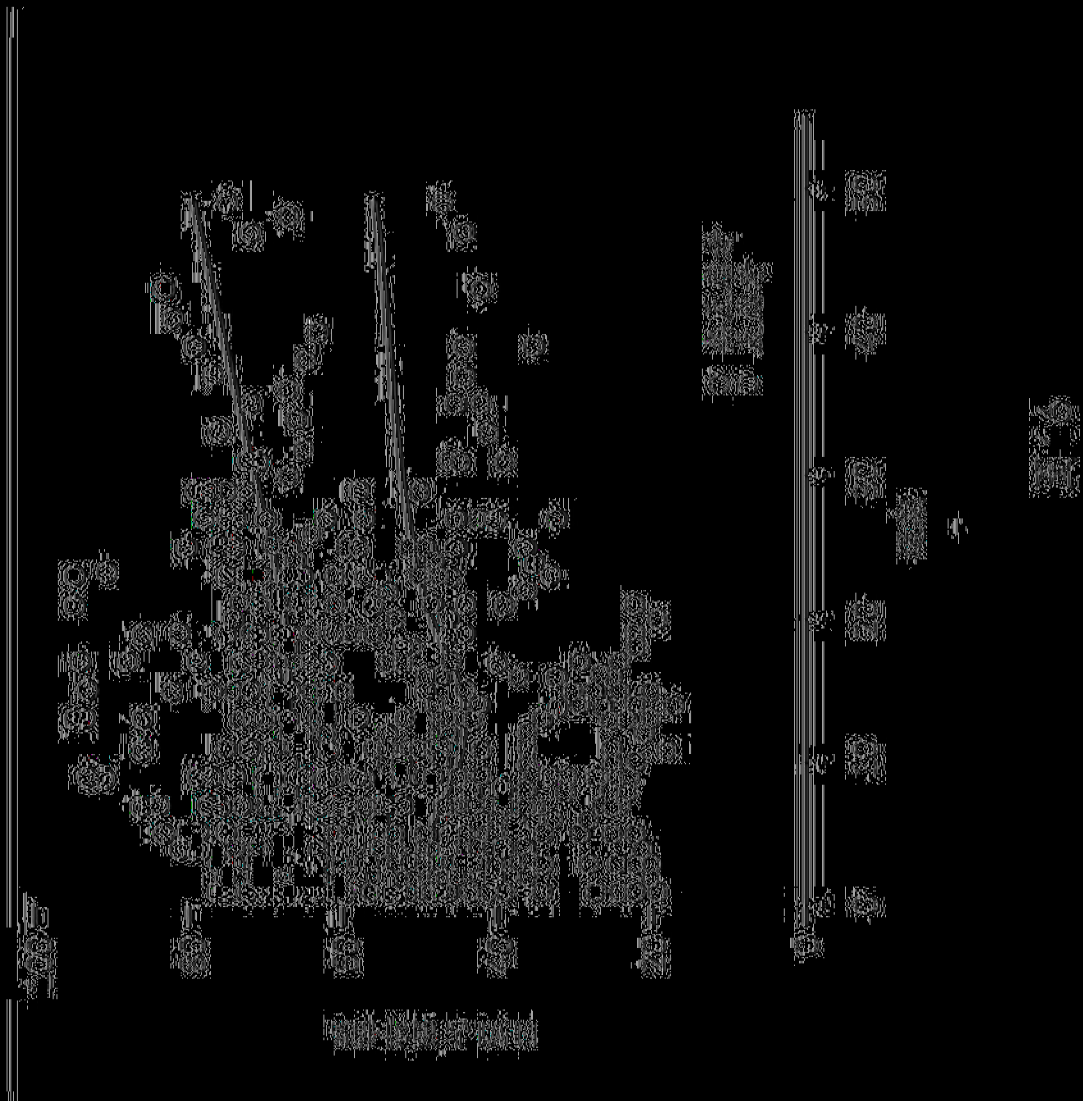
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

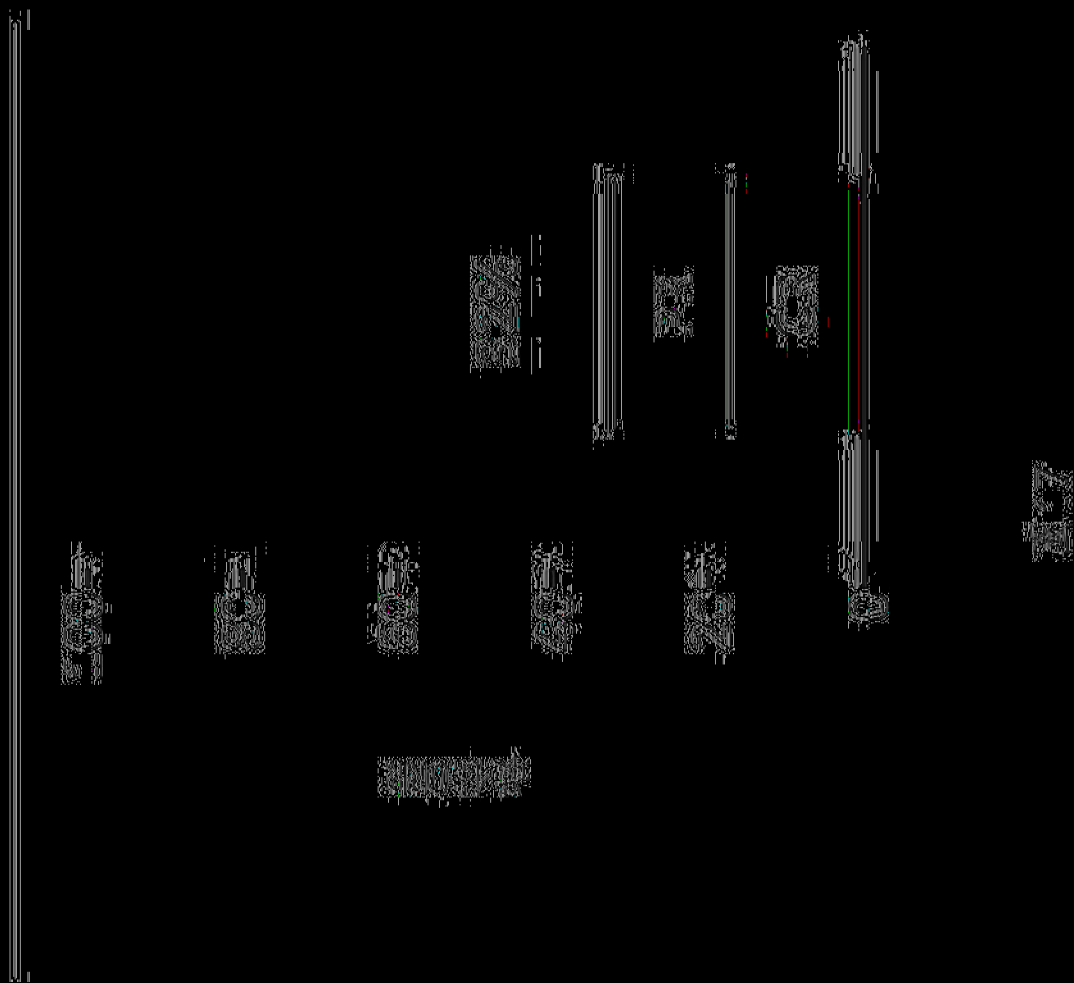
100

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200

Table 1







【發明說明書】

【中文發明名稱】移植後肺部病症的治療方法

【英文發明名稱】METHODS OF TREATING LUNG DISORDERS FOLLOWING TRANSPLANTATION

【技術領域】

【0001】 本公開文本總體上涉及通過投予貝魯舒地爾（belumosudil）對在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後患有肺部障礙的患者的治療，所述肺部障礙包括慢性肺同種異體移植物功能障礙（chronic lung allograft dysfunction, CLAD）、限制性同種異體移植症候群（restrictive allograft syndrome, RAS）、閉塞性細支氣管炎症候群（bronchiolitis obliterans syndrome, BOS）。

【先前技術】

【0002】 慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）有兩種亞型：閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）和限制性同種異體移植症候群（RAS）。CLAD是肺移植後發病和死亡的主要原因。CLAD是由氣道（BOS）或肺實質（RAS）的炎性和纖維化變化引起的。CLAD的發病機制是由引起組織損傷和纖維化的免疫功能障礙和促纖維化途徑活化共同驅動的。

【0003】 在肺移植後接受者的治療中的護理標準包括鈣調磷酸酶抑制劑（CNI，calcineurin Inhibitor）（例如他克莫司（tacrolimus）或環孢菌素）、抗增殖劑（細胞週期抑制劑，例如麥考酚酯（mycophenolate）或硫唑嘌呤）和低劑量類固醇（例如潑尼松）。CLAD的管理一直是中心特定的且令人失望的，目前尚無批准的療法。肺移植中心通常增加或修改基線免疫抑制方案，引入mTOR抑制劑（mTORi）代替CNI或抗增殖劑，增加類固醇劑量，引入抗胸腺細胞球蛋白，以及在某些情況下引入體外光分離置換術（extracorporeal photopheresis, ECP）或不太常見的阿倫妥珠單抗（alemtuzuma，抗CD52）。基於表明以下的研究經常使用大環內

酯類抗生素阿奇黴素：阿奇黴素可以穩定部分CLAD患者的肺功能，通常是支氣管肺泡灌洗液（broncho-alveolar lavage, BAL）嗜中性粒細胞增多的患者。然而，在大多數患者中，CLAD對移植物功能進行性下降無反應。綜上所述，這些證據凸顯了迫切的未滿足的需求以及研究新型療法的緊迫性，所述新型療法可以穩定CLAD患者的肺功能，從而潛在導致更好的總生存期。

【0004】 閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）是肺或同種異體造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）後最嚴重的併發症之一；然而，在全身性自身免疫病中和在暴露於環境污染物後也可以觀察到。肺移植後的BOS的特徵在於移植肺的上皮下結構的炎症和小氣道的失調修復；這導致纖維增生和上皮的異常再生，並導致癥痕形成，從而導致氣道變窄、氣流受限，最後導致肺功能喪失（K.C. Meyer等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479-1503；Krishna, Rachana, and Tony I. Oliver. 「Bronchiolitis Obliterans (Obliterative Bronchiolitis, Constrictive Bronchiolitis).」(2017)；Mini-Series, Lung Transplantation. 「Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) following lung transplant.」 Am J Respir Crit Care Med 193 (2016): P19-P20）。BOS是肺移植或allo-HSCT後後期死亡和發病的主要原因。大約40%-50%的接受肺移植的患者在移植後5年內診斷為患有BOS，並且在該診斷後中位生存期為3-5年（K.C. Meyer等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, Eur. Respir. J. 44 (6) (2014) 1479-1503；R.D. Yusen等人, The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation, J. Heart Lung Transplant. 33 (10) (2014) 1009-1024）。

【0005】 在HSCT後的BOS是由以下造成的：提供者免疫系統對小氣道進行免疫攻擊從而導致呼吸性細支氣管的纖維化變窄和後續閉塞。（Williams KM. How

I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2017; 129(4): 448-455)。從歷史上看，造血幹細胞移植後BOS的治療選擇由標準cGVHD療法組成，所述標準cGVHD療法包括全身性皮質類固醇和免疫抑制劑，以期在發生不可逆損害之前干預疾病。在一項小型隨機化雙盲研究中，在造血幹細胞移植後患有輕度/重度BOS的患者中，吸入布地奈德/福莫特羅相比於安慰劑可顯著改善FEV1。（Bergeron A等人 Budesonide/Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191(11): 1242-1249）。一項評價吸入氟替卡松、阿奇黴素和孟魯司特的組合（FAM）以及短暫類固醇脈衝的II期試驗表明，這種治療方法可限制新發BOS的肺功能下降。（Williams KM等人 Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(4): 710-716）。類似地，其他免疫抑制或免疫調節治療劑可以阻止疾病進展，但很少改善肺功能或症狀。（Brownback KR等人 Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. J Clin Apher 2016; 31(4): 347-352；Brownback KR等人 Effect of Rituximab on Pulmonary Function in Bronchiolitis Obliterans Syndrome due to Graft-Versus-Host-Disease. Lung 2017; 195(6): 781-788）。因此，對HSCT後BOS的新型治療方法的需求仍然沒有得到滿足。

【發明內容】

【0006】 本公開文本提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的方法。

【0007】 本公開文本提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的

2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法。

【0008】 本公開文本還提供了通過向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的方法，其中所述受試者患有輕度至中度閉塞性細支氣管炎症候群或早期閉塞性細支氣管炎症候群。

【0009】 本公開文本另外提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0010】 在一些實施例中，慢性肺同種異體移植物功能障礙包括閉塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，慢性肺同種異體移植物功能障礙包括限制性同種異體移植症候群。在一些實施例中，受試者患有輕度閉塞性細支氣管炎症候群。在一些實施例中，受試者患有中度閉塞性細支氣管炎症候群。

【0011】 在一些實施例中，可以將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者。在一些實施例中，可以將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者，其中將貝魯舒地爾以28天週期投予，其中週期數的範圍為3-15。在一些實施例中，所述週期數大於3、4、5、10、15、20、25或30，或直到實現期望的反應為止。

【0012】 通過參考詳細描述和實例可以更全面理解本發明實施例，詳細描述和實例旨在舉例說明非限制性實施例。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1是描述了實例1的對貝魯舒地爾的IIa期開放標籤劑量探索研究的

CONSORT流程圖。

【0014】 圖2是安全性群體中ORR亞組分析的森林圖（forest plot）。亞組是基於基線評估定義的。

【0015】 圖3A描述了反應者中器官系統的最佳個體反應。n = 整體嚴重程度評級的反應者群體的數量和基線涉及的特定器官的數量。百分比是基於對應的n計算的。

【0016】 圖3B是安全性群體中所有患者的反應和進展熱圖。在11名關節中有進展的患者中，七名患者的P-ROM減少僅一個單位。

【0017】 圖4描述了貝魯舒地爾反應者中到反應所用的時間。百分比是基於反應者群體的數量計算的。

【0018】 圖5描述了反應者中選定器官的到反應所用的時間。百分比是基於反應者群體的數量計算的。

【0019】 圖6A描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞，全部）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0020】 圖6B描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞反應者）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0021】 圖6C描述了在用貝魯舒地爾治療之後CD41 Treg百分比相較於Treg基線（調節性T細胞無反應者）的變化。在C1D1（第1週期第1天）、C2D1（第2週期第1天）、C4D1（第4週期第1天）、C7D1（第7週期第1天）和治療結束訪視時收集用劑前周邊血液樣品。

【0022】 圖7是描述了實例2的對貝魯舒地爾的II期隨機化研究的CONSORT流程圖。

【0023】 圖8是ORR亞組分析（mITT）的森林圖。在mITT群體中所分析的所有亞組中均觀察到高ORR，並且不論先前治療如何，功效都維持。入組之前cGVHD持續時間的50百分位為29個月。在開始針對cGVHD進行新的全身性治療時或之後進行的反應評估被排除在分析之外。

【0024】 圖9描述了mITT群體中器官系統的ORR。mITT群體中器官特異性分析證明了皮膚、眼、嘴、肝、肺、關節/筋膜、上胃腸道、下胃腸道和食道中的ORR。在所有受影響的器官中都看到CR。

【0025】 圖10A描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。反應者群體中DOR的Kaplan-Meier圖。DOR被定義為從反應直至文件記錄的進展或開始另一個cGVHD系統治療的時間；持久性資料不斷成熟。

【0026】 圖10B描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。mITT群體中估計FFS（包括失效原因）的Kaplan-Meier曲線。FFS被定義為不存在cGVHD治療變化、NRM和惡性腫瘤復發。

【0027】 圖10C描述了對不同劑量貝魯舒地爾的反應的持久性。mITT群體中估計OS的Kaplan-Meier曲線。

【0028】 圖11描述了實例2的臨床研究設計。

【0029】 圖12描述了實例3的59名受試者中FEV1占預測值百分比相對於基線的最佳變化。虛線分別表示5%和10%的絕對改善。基線NIH肺得分為1、2或3。每個條代表一名單獨的受試者。

【0030】 圖13描述了實例3的59名受試者中肺的Lee症狀量表（LSS）相對於基線的最佳變化。LSS肺得分（白色）根據基線NIH肺得分分組。10分的變化（相對於基線得分的標準差的一半）被視為具有臨床意義。單獨受試者的%FEV1相對於基線的相應最佳變化以黑色示出。

【0031】 圖14是BOS中的疾病和症狀的最佳反應指標的熱圖。示出了所有59名受試者的基線特徵以及肺反應的多種指標的最佳改善。表35提供了指標的詳細定義。圖14中使用的縮寫如下：cGVHD：慢性移植物抗宿主病；F：女性；FEV1：

第1秒用力呼氣量；M：男性；mod：中度；NIH：美國國立衛生研究院；NR：無反應；PD：疾病進展；PFT：肺功能測試；PR：部分反應；SD：疾病穩定；Sev：重度；Unk：未知。

【0032】 圖15A至圖15G描述了BOS中的疾病和症狀的多個指標之間的相關性。對583個配對時間點的分析發現，在PFT評價（%FEV1或以L計的FEV1）與症狀指標（LSS肺分項得分或NIH肺症狀得分）之間缺乏顯著關聯。

【0033】 圖16描述了在進行貝魯舒地爾療法時收集的所有FEV1占預計值%測量值的跡線。圖形表示展示了實例3的受試者的FEV1占預計值%測量值，這些受試者是以黑色示出的反應者（根據NIH標準的PR或CR，n = 19）和以白色示出的非反應者（n = 40）。使用局部加權平滑（LOESS技術）生成反應者和非反應者的擬合線，以直觀地呈現FEV1占預計值%與反應之間的關係隨時間的變化。

【0034】 圖17示出了根據NIH反應標準得出的實例3的受試者的肺cGVHD的最佳ORR。

【實施方式】

定義

【0035】 「閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）」可在肺移植或造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）後發生。HSCT後的BOS也稱為肺cGVHD，肺cGVHD或累及肺的cGVHD。cGVHD的病理生理學可以分為三個階段：由於組織損傷所致的早期炎症、適應性免疫系統失調、以及慢性炎症和異常組織修復伴有纖維化。BOS的診斷基於阻塞的發生（以第1秒用力呼氣量[FEV1] (forced expiratory volume in 1 s)減少來衡量）、沒有限制（用力肺活量[forced vital capacity，FVC]或肺總量減少）以及在電腦斷層掃描中觀察到不存在陰影（K.C. Meyer, G. Raghu, G.M. Verleden等人, An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome, *Eur. Respir. J.* 44 (6) (2014) 1479-1503；G.M. Verleden, A.R. Glanville,

E.D. Lease等人, Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT, *J. Heart Lung Transplant.* 38 (5) (2019) 493-503)。特別是，FEV1已被鑒定為allo-HSCT或肺移植後BOS的預後標記物（J.H. Ahn, K.W. Jo, J.W. Song等人, Prognostic role of FEV1 for survival in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Clin. Transplant.* 29 (12) (2015) 1133–1139）。

【0036】 肺移植或HSCT後發生的BOS可以在不同的進展階段被診斷出。已用於對HSCT後與cGVHD相關的BOS進行評分的NIH肺症狀得分系統可用於鑒定和/或監測BOS狀態和進展，包括輕度BOS、中度BOS和重度BOS。術語「NIH肺症狀得分」或「NIH cGVHD肺得分」是基於臨床症狀的範圍為0至3的得分。得分0用於無症狀，得分1用於上樓梯時呼吸短促的症狀，得分2用於在平地上呼吸短促的症狀，並且得分3用於休息時或需要氧氣時呼吸短促的症狀。如本文所用，術語「輕度BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為1，而術語「中度BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為2。術語「重度BOS」是指受試者的NIH症狀得分為3。

【0037】 「早期階段」BOS包括輕度和中度BOS二者，並且也可以稱為「早期BOS」。在一些實施例中，術語「早期BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為1或2。在一些實施例中，「重度BOS」或「晚期階段BOS」是指受試者的NIH肺症狀得分為3。

【0038】 術語「同種異體造血幹細胞移植（allo-HSCT）」也稱為骨髓移植或幹細胞移植或「同種異體造血細胞移植（allo-HCT）」，是指其中將來自提供者的造血細胞移植到非同卵孿生的接受者體內的細胞移植。用於同種異體移植的造血幹細胞的來源可以是周邊血液幹細胞（PBSC）或骨髓（BM）。在一些情況下，可以使用臍帶血。提供者和接受者可以是人白細胞抗原（HLA）基因相合的，如兄弟姐妹。提供者和接受者可以是僅半相合（單倍體相合）的父母和

孩子。清髓性移植在移植自體或同種異體造血幹細胞之前使用非常高劑量的化學療法或放射。非清髓性移植或降低強度的移植允許患者在移植同種異體造血幹細胞之前經歷較不強烈的化學療法。

(0039) 貝魯舒地爾是一種口服的選擇性rho相關含捲曲螺旋蛋白激酶2 (ROCK2) 抑制劑。ROCK2抑制作用於失調的適應性免疫系統和由於異常組織修復而發生的纖維化。(Zamin Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, Chen W, Scher JU, Mo R等人 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(41): 16814-16819. Flynn R, Paz K, Du J, Reichenbach DK, Taylor PA, Panoskalis Mortari A等人 Targeted Rho associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3 dependent mechanism. *Blood* 2016; 127(17): 2144-2154.)

(0040) 如本文所用，術語「貝魯舒地爾」旨在包括2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基)胺基]-2-噁唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺及其任何醫藥上可接受的鹽。貝魯舒地爾，也稱為KD025，在美國以REZUROCK™銷售，用於治療在先前至少兩線的全身性治療失敗後的慢性GVHD患者。REZUROCK™的活性藥物成分是貝魯舒地爾甲磺酸鹽，分子式為C₂₇H₂₈N₆O₅S，且分子量為548.62 g/mol。貝魯舒地爾甲磺酸鹽的化學名稱為：2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基)胺基]-2-噁唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺甲磺酸鹽 (1:1)。貝魯舒地爾甲磺酸鹽的化學結構如下：



貝魯舒地爾甲磺酸鹽是幾乎不溶於水、微溶於甲醇和DMF並且可溶於DMSO的黃色粉末。貝魯舒地爾片劑用於口服投予。每個片劑含有200 mg游離鹼，相當於242.5 mg 貝魯舒地爾甲磺酸鹽。所述片劑還含有以下非活性成分：微晶纖維素、羥丙甲纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、膠態二氧化矽和硬脂酸鎂。片劑薄膜由聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石、二氧化鈦和氧化鐵黃組成。

【0041】 貝魯舒地爾描述在以下美國專利中：美國專利號8,357,693、美國專利號9,815,820、美國專利號10,183,931和美國專利號10,696,660。

【0042】 用於美國國立衛生研究院（National Institutes of Health，NIH）定義的中度至重度慢性移植物抗宿主病（cGVHD）的一線療法是單獨使用皮質類固醇或與西羅莫司或鈣調磷酸酶抑制劑組合使用。（Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ 等人: A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica* 103:1915-1924, 2018）。然而，高達70%的患者需要另外的線的治療。（Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K 等人: Epidemiology and real-world treatment of chronic graft-versus-host disease post allogeneic hematopoietic cell transplantation: A US claims analysis. Presented at ASH 2019, Orlando, FL, December 7-10, 2019；Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L 等人: Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 24:555-562, 2018; Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015）。此外，長期使用皮質類固醇與顯著副作用相關。（*Biol Blood Marrow Transpl* 24:555-562, 2018; Flowers MED, Martin PJ: How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 125:606-615, 2015；MacDonald KPA, Hill GR, Blazar BR: Chronic graft-versus-host disease: Biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 129:13-21, 2017）。用於治療cGVHD的皮質類固醇療法的例子包括但不限於潑尼松（prednisone）、潑尼松龍（prednisolone）、甲基潑尼松龍（methylprednisolone）、

布地奈德 (budesonide)。

【0043】 肺功能測試 (PFT) 測量肺容積、容量、流速和氣體交換。肺量計法或體積描記法可用於獲得測量值。肺量計法是一種生理測試，其測量相對於時間的吸氣和呼氣能力。肺量計法的主要結果是用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 和用力呼氣量 (forced expiratory volume, FEV)。肺量計法程序有3個階段：1) 最大吸氣；2) 呼氣的「爆發」；3) 持續完全呼氣到測試結束。肺活量 (vital capacity, VC) 是從完全吸氣排出至殘氣量的氣體容積。FVC涉及患者以最快速度和最大力量呼氣。第1秒用力呼氣量 (FEV1) 是在最大吸氣後用力呼氣期間的第一秒內呼出的空氣容積，以升計。正常情況下，在第一秒內至少80%的用力肺活量 (FVC) 被呼出。肺體積描記法可用於測量肺總量；在正常呼出時肺部剩餘的空氣量-稱為功能殘氣量 (functional residual capacity, FRC)；以及在盡可能多地呼出時剩餘的氣量或殘氣量 (residual capacity, RC)。放射學也可用於測量肺功能，如吸氣和呼氣胸部CT掃描、18-氟去氧葡萄糖正電子發射斷層成像或MRI。

【0044】 Lee症狀量表 ([44] Lee Symptom Scale, LSS) 匯總得分測量對患者的功能和康樂的影響。Lee症狀量表是開發用於測量cGVHD的症狀的30個專案的量表，並且描述在Lee SJ, Cook EF, Soiffer R, Antin JH. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8:444-452中。

【0045】 如本文所用，術語「治療線 (line of treatment)」或「療法線 (line of therapy)」描述了隨著患者的疾病進展給予患者不同療法的順序或次序。初始治療 (一線療法) 可能不起作用或可能在一段時間後停止起作用。在這種一線療法中止之後，可以給予第二種不同的治療 (二線療法)。當二線療法不起作用或停止起作用時，可以給予後續線的治療。一些患者在疾病的過程中可能被投予多線療法。用於治療cGVHD的先前全身性治療的例子包括但不限於潑尼松 (prednisone)、他克莫司 (tacrolimus)、ECP、西羅莫司 (sirolimus)、依魯

替尼 (ibrutinib)、盧梭替尼 (ruxolitinib)、MMF、利妥昔單抗 (rituximab)、MTX、環孢菌素 (cyclosporine)、伊馬替尼 (imatinib)、伊沙佐米 (ixazomib) 和奧法木單抗 (ofatumumab)。

【0046】 如本文所用，術語「受試者」或「患者」包括動物或人類。

【0047】 臨床終點的例子包括以下。總反應率 (overall response rate, ORR) 是指研究或治療組中在某一時間段內對治療有部分反應 (partial response, PR) 或完全反應 (complete response, CR) 的人的百分比。無失效生存期 (Failure-free survival, FFS) 意指從第一劑貝魯舒地爾到失效事件的時間，或開始貝魯舒地爾與添加新的cGVHD療法、潛在疾病的復發、或非復發死亡 (nonrelapse mortality, NRM) 之間的間隔。總生存期 (overall survival, OS) 意指從疾病的診斷日期或治療開始之日起的時間長度。反應持續時間 (duration of response, DOR) 意指從初始反應 (例如, PR或CR) 直至文件記錄的cGVHD從最佳反應起的進展的時間、從初始反應到另外的系統cGVHD療法開始或死亡的時間。距下一次治療的時間 (TTNT) 意指距開始後續的系統cGVHD療法的時間。

【0048】 類固醇難治性 (steroid-refractory, SR) cGVHD被定義為以 ≥ 1 mg/kg/天使用潑尼松持續1-2週時的cGVHD進展，或以 ≥ 0.5 mg/kg/天持續1-2個月時的穩定cGVHD。

【0049】 免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy, IST) 典型地在allo-HSCT之後被投予至少六個月以預防GVHD。IST的例子包括西羅莫司、潑尼松和鈣調磷酸酶抑制劑，如他克莫司和環孢菌素。在一些實施例中，護理標準免疫抑制劑可包含下列至少之一：鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑，以及mTOR抑制劑。

【0050】 BOS可以在同種異體HSCT和肺移植後發生。肺移植後和同種異體HSCT後閉塞性細支氣管炎症候群是不同的疾病，但臨床、成像和功能特徵在兩種情形下相似，並且包括進行性呼吸困難，其最終與慢性咳嗽、痰液生成、鼻塞和可導致呼吸衰竭的進行性氣流受限相關。

【0051】 慢性肺同種異體移植功能障礙（CLAD）有兩種亞型：閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）和限制性同種異體移植症候群（RAS）。CLAD是肺移植後發病和死亡的主要原因。CLAD是由氣道（BOS）或肺實質（RAS）的炎性和纖維化變化引起的。CLAD的發病機制是由免疫失調驅使的，所述免疫失調導致組織損傷和後續促纖維化介質分泌。CLAD的潛在機制顯現與同種異體造血幹細胞移植後肺的慢性移植抗宿主病（chronic graft-versus-host disease, cGVHD）中發現的那些機制相似。

【0052】 CLAD的命名通常描述如下：

CLAD分期	標準
CLAD 0	當前FEV ₁ > 80% FEV ₁ PTBL
CLAD 1	當前FEV ₁ > 65%-80% FEV ₁ PTBL
CLAD 2	當前FEV ₁ > 50%-65% FEV ₁ PTBL
CLAD 3	當前FEV ₁ > 35%-50% FEV ₁ PTBL
CLAD 4	當前FEV ₁ ≤ 35% FEV ₁ PTBL

縮寫：CLAD = 慢性肺同種異體移植功能障礙；FEV₁ = 1秒用力呼氣量；PTBL = 移植後基線。參見Verleden等人 Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2019;38(5):493-503。

【0053】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植功能障礙（CLAD）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。在一些實施例中，CLAD包括閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）。在一些實施例中，CLAD包括限制性同種異體移植症候群（RAS）。在一些實施例中，CLAD是1期或2期。在一些實施例中，CLAD是1期、2期或3期。在一些實施例中，CLAD是1期、2期、3期或4期。在一些實施例中，CLAD是1期。在一些實施例中，CLAD是2期。在一些實施例中，受試者患有輕度BOS。在一些實施例中，受試者患有中度BOS。在一些實施例中，受試者患有早期BOS。在一些實施例中，受試者未患有重度BOS。

【0054】 在一些實施例中，本文提供了治療診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的BOS，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0055】 在一些實施例中，本文提供了治療診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的RAS，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。

【0056】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向所述有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。

【0057】 在一些實施例中，本文提供了治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾）。在一些實施例中，受試者是人類。

【0058】 在一些實施例中，本文提供了治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽（貝魯舒地爾），其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。在一些實施例中，受試者是人類。在一些實施例中，受試者患有輕度BOS。在一些實施例中，受試者患有中度BOS。在一些實施例中，

受試者未患有重度BOS。

【0059】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者的藥劑的用途。在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者。

【0060】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者的藥劑的用途。在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群的受試者。

【0061】 在一些實施例中，提供了治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽用於製備用於治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的受試者的藥劑的用途，視情況地其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【0062】 在一些實施例中，提供了包含治療有效量的2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽的化合物，其用於治療在同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群 (BOS) 的受試者，視情況地其中所述受試者患有輕度BOS或中度BOS。

【0063】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙 (CLAD) 的受試者的方法，所述方法包括將2-{3-[4-(1*H*-吡啶-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-*N*-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽

(貝魯舒地爾)以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予於有需要的受試者。在一些實施例中，受試者是人類。

【0064】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群(BOS)的受試者的方法，所述方法包括將2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基胺基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受的鹽(貝魯舒地爾)以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於有需要的受試者。在一些實施例中，受試者是人類。

【0065】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)的受試者的方法，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0066】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的BOS，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0067】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有慢性肺同種異體移植物功能障礙(CLAD)的受試者的方法，其中CLAD是在肺移植後的RAS，所述方法包括以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者是人類。

【0068】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群(BOS)的受試者的方法，其中貝魯舒地爾係投予有需要的該受試者直到實現期望的反應為止。在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群(BOS)的受試者的方法，該方法包含將貝魯舒地爾以選自以下組成之群組的劑量投予於有需要的受試者：每天200 mg、每天兩次200 mg，以及每天400 mg，其中貝魯舒地爾係投予有需要的該受試者直到實現期望的反應為止。在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植或同種異體造血幹細胞移植

後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於有需要的受試者，其中將貝魯舒地爾以28天週期投予，其中週期數的範圍為3至15。在一些實施例中，所述週期數大於3、4、5、10、15、20、25或30，或直到實現期望的反應為止。在一些實施例中，期望的反應不包括進一步的疾病進展。在一些實施例中，期望的反應包括減緩疾病進展。在一些實施例中，期望的反應不包括肺功能的進一步下降。在一些實施例中，期望的反應包括減緩肺功能下降。在一些實施例中，投予貝魯舒地爾，直到沒有疾病進展為止。在一些實施例中，投予貝魯舒地爾，直到肺功能沒有下降為止。在一些實施例中，貝魯舒地爾的投予係維持以保留該已達成之期望的反應。在一些實施例中，受試者是人類。

【0069】 在一些實施例中，本文提供了治療在肺移植後診斷為患有閉塞性細支氣管炎症候群（BOS）的受試者的方法，所述方法包括將貝魯舒地爾以選自每天200 mg和每天兩次200 mg的劑量投予於有需要的受試者。

【0070】 在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從4個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從6個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從7個週期至反應喪失。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從8個週期至反應喪失。

【0071】 在一些實施例中，所述同種異體造血幹細胞移植是相合的HSCT。在一些實施例中，所述同種異體造血幹細胞移植是單倍體相合HSCT。

【0072】 在一些實施例中，將貝魯舒地爾以28天週期投予。

【0073】 在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3至15。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從3至14、從3至13、從3至12、從3至11、從3至10、從3至9、從3至8、從3至7、從3至6、從3至5或從3至4。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至11。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從6至12。在一些實施

例中，所述週期數的範圍為從5至10、從5至9或從5至8。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至7。在一些實施例中，所述週期數的範圍為從5至6。在一些實施例中，所述週期數為5。在一些實施例中，所述週期數為6。在一些實施例中，所述週期數為7。在一些實施例中，所述週期數為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

【0074】 在一些實施例中，將貝魯舒地爾以選自每天200 mg、每天兩次200 mg和每天400 mg的劑量投予於受試者。在一些實施例中，劑量為每天200 mg。在一些實施例中，劑量為每天兩次200 mg。在一些實施例中，劑量為每天400 mg。

【0075】 在一些實施例中，肺部的治療反應由NIH肺症狀得分和肺功能測試中的至少一種定義。在一些實施例中，肺部的治療反應僅由肺功能測試定義。在一些實施例中，肺部的治療反應僅由NIH肺症狀得分定義。在一些實施例中，通過肺量計法獲得肺功能測試測量值。在一些實施例中，通過體積描記法（plethysmography）獲得肺功能測試測量值。

【0076】 在一些實施例中，肺部的治療反應由%FEV1的測量值定義。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線的改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 5\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 10\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 20\%$ 的絕對改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線 $\geq 1\%$ 、 $\geq 2\%$ 、 $\geq 3\%$ 、 $\geq 4\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 6\%$ 、 $\geq 7\%$ 、 $\geq 8\%$ 、 $\geq 9\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 11\%$ 、 $\geq 12\%$ 、 $\geq 13\%$ 、 $\geq 14\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 16\%$ 、 $\geq 17\%$ 、 $\geq 18\%$ 、 $\geq 19\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 21\%$ 、 $\geq 22\%$ 、 $\geq 23\%$ 、 $\geq 24\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 26\%$ 、 $\geq 27\%$ 、 $\geq 28\%$ 、 $\geq 29\%$ 或 $\geq 30\%$ 的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線約5%至約30%的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了%FEV1相對於基線約10%至約30%的絕對改善。一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經

歷了%FEV1相對於基線約20%至約30%的絕對改善。

【0077】 在一些實施例中，肺部的治療反應由以mL計的FEV1的測量值定義。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了FEV1相對於基線至少200 mL的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了FEV1相對於基線至少100 mL的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷FEV1相對於基線至少50 mL、至少100 mL、至少150 mL、至少200 mL、至少250 mL、至少300 mL的改善。

【0078】 在一些實施例中，在基線和週期2-5的第1天評價FEV1。在一些實施例中，在基線和在從第2週期第1天開始每個週期的第1天評價FEV1。

【0079】 在一些實施例中，所述改善在至少兩次連續的FEV1評價內維持。在一些實施例中，所述改善在至少三次連續的FEV1評價內維持。在一些實施例中，所述改善在至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個連續的FEV1評價內維持。

【0080】 在一些實施例中，肺部的治療反應是完全反應。在一些實施例中，肺部的治療反應是部分反應。在一些實施例中，肺部的治療反應是疾病穩定。在一些實施例中，肺部的治療反應由根據僅%FEV1的測量值得出的部分反應升級到根據NIH肺症狀得分的測量值得出的完全反應。

【0081】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為2。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前，受試者的基線NIH肺症狀得分為3。

【0082】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為1，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得

分為2，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為0。

【0083】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為2，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為1。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為1。

【0084】 在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分的改善。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了NIH肺症狀得分為2。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療之前受試者的基線NIH肺症狀得分為3，而在用貝魯舒地爾治療期間受試者經歷了改善的NIH肺症狀得分為2。

【0085】 在一些實施例中，根據Lee症狀量表肺得分來測量肺部的治療反應。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少10分。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少5分。在一些實施例中，在用貝魯舒地爾治療期間，受試者經歷了Lee症狀量表肺分項得分從基線降低至少1分、2分、3分、4分、5分、6分、7分、8分、9分、10分、11分、12分、13分、14分、15分。

【0086】 在一些實施例中，受試者患有慢性移植物抗宿主病並且已經發生一個至三個線的針對慢性移植物抗宿主病的全身性治療的失敗。在一些實施例中，受試者患有慢性移植物抗宿主病並且已經發生先前至少兩個線的針對慢性移植物抗宿主病的全身性治療的失敗。在一些實施例中，受試者患有慢性移植物抗宿主病並且已經發生先前兩至五個線的針對慢性移植物抗宿主病的全身性治療

的失敗。在一些實施例中，受試者已經發生先前至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個線的針對慢性移植物抗宿主病的全身性治療的失敗。

【0087】 在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了對針對移植物抗宿主病的最後一次治療的完全反應。在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了對針對移植物抗宿主病的最後一次治療的部分反應。在一些實施例中，在貝魯舒地爾之前，受試者經歷了針對移植物抗宿主病的最後一次治療期間疾病穩定。

【0088】 在一些實施例中，針對慢性移植物抗宿主病的先前線的全身性治療已經中止。

【0089】 在一些實施例中，所述先前全身性治療線選自潑尼松、他克莫司、ECP、西羅莫司、依魯替尼、盧梭替尼、MMF、利妥昔單抗、MTX、環孢菌素、伊馬替尼、伊沙佐米和奧法木單抗。

【0090】 在一些實施例中，所述cGVHD是類固醇難治性（SR）cGVHD。

【0091】 在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，所述伴隨的皮質類固醇療法選自潑尼松、潑尼松龍、甲基潑尼松龍和布地奈德。在一些實施例中，所述伴隨的皮質類固醇療法是潑尼松。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減小。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減小至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%或至少約70%。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法的劑量減少從約10%至約70%、從約15%至約65%、從約20%至約60%、從約30%至約60%、從約35%至約60%、從約40%至約60%或從約45%至約55%。在一些實施例中，在至少1個週期的貝魯舒地爾治療之後，所述伴隨的皮質類固醇療法中止。

【0092】 在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的鈣調磷酸酶（calcineurin）

抑制劑療法。

【0093】 在一些實施例中，受試者已接受同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植。在一些實施例中，受試者正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法。在一些實施例中，受試者正在接受糖皮質激素療法。在一些實施例中，受試者正在接受通常不被視為免疫抑制性的一種或多種伴隨療法。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的體外光分離置換術（extracorporeal photopheresis, ECP）。在一些實施例中，在至少2個月的皮質類固醇療法之後，受試者具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義。在一些實施例中，受試者已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療。在一些實施例中，受試者具有 > 40 的Karnofsky體力量表。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒細胞絕對計數（在先前一週內未使用髓樣生長因子）和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板計數（在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物）。在一些實施例中，受試者具有 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限（upper limit of normal, ULN）的總膽紅素、 $\leq 3 \times$ ULN的ALT和AST、和 ≥ 30 mL/min/1.73 m²的腎小球濾過率（glomerular filtration rate, GFR）（使用4變數腎病飲食改良（4-Variable Modification of Diet in Renal Disease, MDRD-4）變數公式）。在一些實施例中，該受試者係至少18歲。在一些實施例中，受試者未懷孕。

【0094】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：已接受同種異體骨髓移植；已接受造血幹細胞移植；正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法；正在接受糖皮質激素療法；正在接受一種或多種通常不被視為免疫抑制性的伴隨療法；正在接受伴隨的體外光分離置換術[ECP]；在至少2個月的皮質類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義；已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療；Karnofsky體力量表 > 40 ；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ （在先前一週內未使用髓樣生長因子）和血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ （在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物）；總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限（ULN），

ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN，以及腎小球濾過率（GFR） ≥ 30 mL/min/1.73 m²（使用4變數腎病飲食改良（MDRD-4）變數公式）；至少18歲；未懷孕。

【0095】 在一些實施例中，受試者沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療。在一些實施例中，受試者未患有急性GVHD。在一些實施例中，受試者未懷孕或不在哺乳期。在一些實施例中，受試者沒有正在服用通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的任何藥物或為中度或強CYP3A4誘導劑的任何藥物。在一些實施例中，受試者沒有精神疾病控制不佳的病史。在一些實施例中，受試者沒有冠狀動脈疾病史。在一些實施例中，受試者在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒，其被定義為男性每週攝入 > 14 杯酒或女性每週攝入 > 7 杯酒（其中大約10 g酒精等於一「杯」單位，並且一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒）。在一些實施例中，受試者沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）或活動性C型肝炎病毒（HCV）或B型肝炎病毒（HBV）的病史。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌。在一些實施例中，受試者沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發。在一些實施例中，受試者先前未暴露於貝魯舒地爾或沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性。在一些實施例中，受試者沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR（mammalian target of rapamycin，哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）抑制劑。在一些實施例中，受試者不具有 > 450 毫秒的QTcF。

【0096】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療；未患有急性GVHD；未懷孕或不在哺乳期；沒有正在服用任何通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物；沒有精神疾病控制不良的病史；沒有冠狀動脈疾病史；在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒，其被定義為男性每週攝入 > 14 杯酒或女性每週攝入 > 7 杯酒（其中大約10 g酒精等於一「杯」單位，並且一個單位等

於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒)；沒有人類免疫缺陷病毒(HIV)史；沒有活動性C型肝炎病毒(HCV)史；沒有B型肝炎病毒(HBV)史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤(不是進行移植的惡性腫瘤)，除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR(哺乳動物雷帕黴素靶蛋白)抑制劑；並且不具有> 450毫秒的QTcF。

【0097】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：已接受同種異體骨髓移植；已接受造血幹細胞移植；正在接受糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法；正在接受糖皮質激素療法；正在接受一種或多種通常不被視為免疫抑制性的伴隨療法；正在接受伴隨的體外光分離置換術[ECP]；在至少2個月的皮質類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目所定義；已接受針對cGVHD的不超過3個線的先前治療；Karnofsky體力量表> 40；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (在先前一週內未使用髓樣生長因子)和血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ (在先前2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物)；總膽紅素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)，ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN，以及腎小球濾過率(GFR) ≥ 30 mL/min/1.73 m²(使用4變數腎病飲食改良(MDRD-4)變數公式)；至少18歲；未懷孕或不在哺乳期；沒有正在伴隨接受研究性GVHD治療；未患有急性GVHD；沒有正在服用任何通常已知為CYP3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物；沒有精神疾病控制不良的病史；沒有冠狀動脈疾病史；在先前6個月內沒有經常飲酒和過度飲酒，其被定義為男性每週攝入> 14杯酒或女性每週攝入> 7杯酒(其中大約10 g酒精等於一「杯」單位，並且一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒)；沒有人類免疫缺陷病毒(HIV)史；

沒有活動性C型肝炎病毒（HCV）史；沒有B型肝炎病毒（HBV）史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的復發；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；沒有正在服用針對GVHD的其他免疫抑制藥物，包括mTOR（哺乳動物雷帕黴素靶蛋白）抑制劑；並且不具有> 450毫秒的QTcF。

【0098】 在一些實施例中，受試者已接受同種異體造血細胞移植。在一些實施例中，受試者先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性治療。在一些實施例中，受試者已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法。在一些實施例中，受試者具有持續性cGVHD表現。在一些實施例中，受試者具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒細胞絕對計數和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板計數。在一些實施例中，受試者具有 $\leq 3 \times ULN$ 的ALT和AST、 $\leq 1.5 \times ULN$ 的總膽紅素以及 $\geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的腎小球濾過率（GFR）（使用MDRD-4變數公式）。在一些實施例中，受試者具有 $\geq 40 \text{ kg}$ 的體重。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法。在一些實施例中，受試者正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種。

【0099】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一種：已接受同種異體造血細胞移植；先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性治療；已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法；具有持續性cGVHD表現；具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ ；ALT和AST $\leq 3 \times ULN$ ，總膽紅素 $\leq 1.5 \times ULN$ ，以及腎小球濾過率（GFR） ≥ 30

mL/min/1.73 m²（使用MDRD-4變數公式）；體重≥ 40 kg；至少18歲；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法；以及正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種。

在一些實施例中，受試者沒有正在接受系統cGVHD治療。在一些實施例中，受試者沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發。在一些實施例中，受試者沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療。在一些實施例中，受試者沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）或C型肝炎病毒（HCV）的病史或B型肝炎病毒（HBV）的病史。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分< 6且PSA在12月內穩定的攝護腺癌。在一些實施例中，受試者先前未暴露於貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性。在一些實施例中，受試者不具有> 480毫秒的QTc(F)。在一些實施例中，受試者不具有≤ 39%的FEV1或3的肺得分。

【0100】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：沒有正在接受系統cGVHD治療；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發；沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）的病史；沒有C型肝炎病毒（HCV）；沒有B型肝炎病毒（HBV）的病史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分< 6且PSA在12月內穩定的攝護腺癌；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；不具有> 480毫秒的QTc(F)；以及不具有≤ 39%的FEV1或3的肺得分。

【0101】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一種：已接受同種異體造血細胞移植；先前已接受針對cGVHD的至少2個且不超過5個線的全身性

治療；已在先前2週內接受了穩定劑量的糖皮質激素療法；具有持續性cGVHD表現；具有 ≥ 60 的Karnofsky（如果年齡 ≥ 16 歲）/Lansky（如果年齡 < 16 歲）體力得分；嗜中性粒細胞絕對計數 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ ；ALT和AST $\leq 3 \times ULN$ ，總膽紅素 $\leq 1.5 \times ULN$ ，以及腎小球濾過率（GFR） ≥ 30 mL/min/1.73 m²（使用MDRD-4變數公式）；體重 ≥ 40 kg；至少18歲；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受伴隨的鈣調磷酸酶抑制劑療法；正在伴隨接受西羅莫司、MMF、甲胺蝶呤、利妥昔單抗和體外光分離置換術（ECP）療法中的一種或多種；沒有正在接受系統cGVHD治療；沒有潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病的組織學復發；沒有正在接受伴隨的依魯替尼治療；沒有人類免疫缺陷病毒（HIV）的病史；沒有C型肝炎病毒（HCV）；沒有B型肝炎病毒（HBV）的病史；在先前3年內未被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、宮頸原位癌、切除的乳腺導管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月內穩定的攝護腺癌；先前未暴露於貝魯舒地爾；沒有已知的對貝魯舒地爾或任何其他ROCK2抑制劑的過敏/敏感性；不具有 > 480 毫秒的QTc(F)；以及不具有 $\leq 39\%$ 的FEV1或3的肺得分。

【0102】 在一些實施例中，受試者為至少18歲。在一些實施例中，受試者在至少一年前接受了雙側肺移植。在一些實施例中，受試者在先前9個月內接受了對CLAD的診斷。在一些實施例中，受試者患有1期或2期CLAD，並且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1。在一些實施例中，受試者患有進行性CLAD。在一些實施例中，受試者正在接受伴隨的皮質類固醇療法。在一些實施例中，受試者正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法。在一些實施例中，受試者先前接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週。在一些實施例中，受試者具有 ≥ 18 kg/m²的體重指數。

【0103】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：至少18歲；在至少一年前接受了雙側肺移植；在先前9個月內接受了對CLAD的診斷；患有1期或2期CLAD，並且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1；患有進行性CLAD；正在

接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法；先前已接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週；以及具有 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數。

【0104】 在一些實施例中，受試者不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1（CLAD 3和4）。在一些實施例中，受試者不耐受貝魯舒地爾或其任何組分。在一些實施例中，受試者未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症。在一些實施例中，受試者未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降。在一些實施例中，受試者在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌。在一些實施例中，受試者未患有未經治療的症狀性胃食管反流病（GERD）。在一些實施例中，受試者在室內空氣中不具有 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧。在一些實施例中，受試者不具有已知的QT間期延長（ > 480 毫秒）。在一些實施例中，除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，受試者尚未接受針對CLAD的先前療法。在一些實施例中，受試者先前尚未接受貝魯舒地爾。在一些實施例中，受試者不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性。在一些實施例中，護理標準免疫抑制劑可包含下列至少之一：鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑，以及mTOR抑制劑。

【0105】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1（CLAD 3和4）；不耐受貝魯舒地爾或其任何組分；未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症；未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降；在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌；未患有未經治療的症狀性胃食管反流病（GERD）；在室內空氣中不具有 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧；不具有已知的QT間期延長（ > 480 毫秒）；除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，尚未接受針對

CLAD的先前療法；先前尚未接受貝魯舒地爾；以及不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性（hypersensitivity）。在一些實施例中，護理標準免疫抑制劑可包含下列至少之一：鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑，以及mTOR抑制劑。

【0106】 在一些實施例中，受試者具有以下特徵中的至少一個：至少18歲；在至少一年前接受了雙側肺移植；在先前9個月內接受了對CLAD的診斷；患有1期或2期CLAD，並且具有> 50%至80% PTBL的FEV1；患有進行性CLAD；正在接受伴隨的皮質類固醇療法；正在接受用鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑和mTORi中的一種或多種的伴隨療法；先前已接受伴隨的阿奇黴素療法持續至少6週；具有 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 的體重指數；不具有 $\leq 50\%$ 其移植後基線值的FEV1（CLAD 3和4）；不耐受貝魯舒地爾或其任何組分；未患有任何可影響進行肺功能測試的能力的病症；未患有可由非CLAD原因解釋的肺功能下降；在先前3年內未被診斷為患有惡性腫瘤或未治療惡性腫瘤，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治療性療法後的低危攝護腺癌；未患有未經治療的症狀性胃食管反流病（GERD）；在室內空氣中不具有< 88%的基線靜息氧飽和度或未在靜息時使用補充氧；不具有已知的QT間期延長（> 480毫秒）；除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外，尚未接受針對CLAD的先前療法；先前尚未接受貝魯舒地爾；以及不具有已知的對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或任何酮內酯藥物的過敏性。在一些實施例中，護理標準免疫抑制劑可包含下列至少之一：鈣調磷酸酶抑制劑、細胞週期抑制劑，以及mTOR抑制劑。

實例

實例1：貝魯舒地爾的IIa期標記開放式劑量探索研究

受試者合格性

【0107】 合格的患者是同種異體骨髓移植或同種異體造血細胞移植（alloHCT）接受者，年齡 ≥ 18 歲，在接受了一至三個線的先前全性治療之後有持續性cGVHD

表現，並且所述患者正在接受使用或不使用鈣調磷酸酶抑制劑和/或並行的體外光分離置換法的皮質類固醇治療。繼續貝魯舒地爾，直到cGVHD進展或不可接受的毒性為止。

【0108】 入選標準。至少18歲的成年男性和女性受試者，其進行過同種異體骨髓移植或造血幹細胞移植。在進入研究時接受過針對cGVHD的糖皮質激素療法和鈣調磷酸酶療法或僅糖皮質激素療法。僅使用鈣調磷酸酶療法而未使用糖皮質激素療法的參與者不合格。參與者還接受過其他被視為不具有免疫抑制性的療法（如體外光分離置換術；ECP），根據具體情況考慮入組本研究。在至少2個月的類固醇療法後具有持續性活動性cGVHD表現，如由2014年美國國立衛生研究院cGVHD臨床試驗標準共識發展專案所定義。不超過3個線的針對cGVHD的先前治療。Karnofsky體力量表大於(>)40。在入組之前14天期間評價的適當的器官和骨髓功能如下：嗜中性粒細胞絕對計數大於或等於(\geq) $1.5 \times 10^9/L$ （在進入研究1週內未使用髓樣生長因子）；血小板計數 $\geq 50 \times 10^9/L$ （在進入研究2週內沒有輸血或未使用血小板生成素或血小板生成素類似物）；足夠的安全性實驗室值：總膽紅素小於或等於(\leq) $1.5 \times$ 正常值上限(ULN)；ALT和AST $\leq 3 * ULN$ ；腎小球濾過率 ≥ 30 毫升/分鐘/1.73平方米($mL/min/1.73 m^2$)（使用4變數腎病飲食改良變數公式）。

【0109】 排除標準。懷孕或哺乳期的女性參與者。在進入研究28天內接受過研究性GVHD治療。患有急性GVHD。已服用任何已知為細胞色素(CY)P3A4同工酶的中度或強抑制劑的藥物或任何為中度或強CYP3A4誘導劑的藥物。使得參與者不適合於研究（由研究者認為）的重度疾患或任何其他病症的病史或其他證據（如精神疾病或冠狀動脈疾病控制不佳）。在進入研究之前6個月內經常飲酒和過量飲酒，其被定義為男性每週攝入 > 14 杯酒或女性每週攝入 > 7 杯酒。大約10克酒精等於一「杯」單位。一個單位等於1盎司蒸餾酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒。已知有人類免疫缺陷病毒或活動性C型肝炎病毒或B型肝炎病毒的病史。在入組3年內被診斷為患有另一種惡性腫瘤（不是進行移植的惡性

腫瘤），除了完全切除的皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、切除的原位宮頸惡性腫瘤、切除的乳腺導管原位癌或治癒性切除後的低危攝護腺癌。篩選時潛在癌症或移植後淋巴增殖性疾病復發。先前曾暴露於貝魯舒地爾或具有已知的對貝魯舒地爾或任何其他Rho相關蛋白激酶2抑制劑的過敏/敏感性。服用其他針對GVHD的免疫抑制藥物，包括哺乳動物雷帕黴素靶蛋白抑制劑（注：僅類固醇、鈣調磷酸酶抑制劑和ECP是可接受的）。使用Fridericia公式，校正QT間期> 450毫秒。

研究設計和治療

【0110】 將患者入組到三個順序群組：群組一接受貝魯舒地爾 200 mg，每天一次；群組二接受貝魯舒地爾 200 mg，每天兩次（一天兩次）；並且群組三接受貝魯舒地爾 400 mg，每天一次。（圖1）在入組後續群組之前，在八名患者達到兩個月的治療之後分析每個先前群組的安全資料，以確保沒有安全信號。選擇2個月的時間範圍，因為迄今為止所有臨床顯著的貝魯舒地爾相關不良事件（AE）均在開始貝魯舒地爾的≤ 36天內發生。沒有鑒定出安全隱患，從而允許計畫劑量遞增。

【0111】 在28天週期內口服投予貝魯舒地爾，直到疾病進展或不可接受的毒性為止。進展是按照2014 NIH cGVHD共識標準定義的。每8週進行一次長期隨訪，直到研究收尾為止。在4週的貝魯舒地爾療法之後，可以由研究人員酌情決定逐漸減少皮質類固醇療法。在第一研究劑量的28天內進行篩選。在兩個週期之後，初始評估反應；然而，對此進行修改以評價在從第2週期第1天開始每個週期的第1天的反應。

研究終點

【0112】 主要功效終點是任何時間點處的ORR，其按照2014 NIH cGVHD共識標準被定義為實現了完全反應（CR）或部分反應（PR）的患者的比例。只有在

貝魯舒地爾之後在接下來的線的治療之前的反應評估才被計入ORR。所有反應均由研究人員來評估。次要終點包括具有PR或CR、反應持續時間（DOR）、器官系統的反應率、LSS得分、皮質類固醇劑量減少、距下一次治療的時間（TTNT）、無失效生存期（FFS）和總生存期（OS）的最佳反應的患有類固醇依賴性cGVHD的患者的數量和百分比。通過整個研究期間的AE評估、體檢、生命體征測量、實驗室測試和心電圖評價貝魯舒地爾的安全性和耐受性。收集用劑前樣品進行藥效動力學（PD）評價，所述藥效動力學評價包括對周邊血液中的免疫細胞亞型的評估。

統計分析

【0113】 樣本量為每個群組16名患者，在研究中， ≥ 1 名研究參與者經歷潛在率 $\geq 14\%$ 的AE的概率 $> 90\%$ ，這是從對假定樣本量的概率計算推導而來的。假定最佳ORR為25%（這被確定為臨床上有意義的），則預期研究有大約90%的概率會顯示出每個群組 ≥ 2 名患者有反應。這項研究無法顯示出群組之間在功效、AE或PD分析方面的顯著差異。使用安全性群體進行主要分析，所述安全性群體被定義為接受了 ≥ 1 個劑研究藥物治療的入組患者。使用Clopper-Pearson（精確）方法來構建ORR的雙側95% CI。使用Kaplan-Meier（K-M）方法來計算對FFS和OS的估計。

結果

受試者

【0114】 總共五十四名患者入組到序列群組中：群組1中17名患者，群組2中16名患者，以及群組3中21名患者（圖1）。截至此分析的資料截止日，中位數隨訪持續時間如下：群組1為36個月，群組2為32個月，並且群組3為24個月。總體中位數隨訪持續時間為29個月（範圍：1-39個月）。

【0115】 人口統計學和基線特徵在各群組之間是總體可比較的（表1、表2）。

基線處的中位數年齡為52歲（範圍：20-75歲）。群組1的從cGVHD診斷到治療的中位數時間是最長的，為26個月（分別與群組2的18個月和群組3的16個月相比）。按照研究人員評估，78%的患者患有重度cGVHD。一半患者有≥4個器官受累，並且與群組1中肺部受累患者（24%）和群組2中肺部受累患者（19%）相比，群組3中肺部受累患者（48%）更多。各群組的基線中位數皮質類固醇劑量（mg/kg/d，潑尼松當量）分別為0.22、0.19和0.17。群組1中的患者已經接受中位數為三個線的先前治療，而群組2和群組3中的患者已經接受中位數為兩個線的先前治療。73%（48名中有35名，六名患者的資料不可用）的患者對於其在研究入組之前的最後一個線的治療是難治性的。CONSORT圖（圖1）示出了患者的安排。中位數治療持續時間如下：群組1為8.5個月（範圍：2-39個月），群組2為7.5個月（範圍：1-35個月），並且群組3為9個月（範圍：1-29個月）。28%的患者已經接受了>18個月的貝魯舒地爾。中止貝魯舒地爾的原因包括：cGVHD進展（n=22）、患者自願退出（n=8）、潛在疾病復發（n=7）、研究人員決定（n=3）、AE被認為可能與治療相關（n=3）以及死亡（n=2）。LTFU意指長期隨訪。

【0116】 表1.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	群組1	群組2	群組3	總計 (N = 54)
	KD025 200 mg，每天一次 (n = 17)	KD025 200 mg，一天兩次 (n = 16)	KD025 400 mg，每天一次 (n = 21)	
中位數年齡，歲（範圍）	50 (20-63)	55 (30-75)	46 (25-75)	52 (20-75)
男性，n (%)	13 (77)	9 (56)	12 (57)	34 (63)
移植的適應症，n (%)				
AML	3 (18)	8 (50)	9 (43)	20 (37)
ALL	3 (18)	2 (13)	3 (14)	8 (15)
MDS	2 (12)	2 (13)	2 (10)	6 (11)
非霍奇金淋巴瘤	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
其他非霍奇金淋巴瘤	0	2 (13)	1 (5)	3 (6)
其他	6 (35)	2 (13)	4 (19)	12 (22)
預處理強度，n (%) ^a				
骨髓破壞性	9 (53)	5 (31)	10 (48)	24 (44)
非骨髓破壞性	7 (41)	8 (50)	10 (48)	25 (46)
未知	1 (6)	3 (19)	1 (5)	5 (9)
幹細胞來源，n (%) ^a				
周邊血液	15 (88)	15 (94)	18 (86)	48 (89)
骨髓	0	0	1 (5)	1 (2)
臍帶血	1 (6)	0	0	1 (2)

未知	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
提供者或接受者的HLA配型，n (%) ^a				
相合	14 (82)	13 (81)	18 (86)	45 (83)
部分相合	3 (18)	3 (19)	2 (10)	8 (15)
未知	0	0	1 (5)	1 (2)
CMV陽性血清學狀況（提供者/接受者），n (%)				
+/+	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
+/-	1 (6)	3 (19)	0	4 (7)
-/+	6 (35)	4 (25)	6 (29)	16 (30)
-/-	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
至少1名未知	3 (18)	1 (6)	3 (14)	7 (13)
從cGVHD診斷到入組的中位數時間，月（範圍）	26.4 (0.0-130.7)	18.0 (1.0-69.9)	16.0 (1.0-161.9)	20.0 (0.0-161.9)
cGVHD嚴重程度，n (%) ^b				
重度	12 (71)	14 (88)	16 (76)	42 (78)
中度	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
輕度	0	0	1 (5)	1 (2)
器官受累				
器官受累中位數數量，n（範圍）	3 (2-6)	4 (1-7)	3 (2-7)	3 (2-7)
≥4個器官受累，n (%)	8 (47)	10 (63)	9 (43)	27 (50)
眼，n (%)	14 (82)	11 (69)	17 (81)	42 (78)
皮膚，n (%)	13 (77)	12 (75)	15 (71)	40 (74)
嘴，n (%)	13 (77)	11 (69)	11 (69)	35 (65)
關節和/或筋膜，n (%)	11 (65)	11 (69)	12 (57)	34 (63)
肺，n (%)	4 (24)	3 (19)	10 (48)	17 (32)
上胃腸道，n (%)	2 (12)	4 (25)	2 (10)	8 (15)
食道，n (%)	2 (12)	0	4 (19)	6 (11)
下胃腸道，n (%)	1 (6)	2 (13)	1 (5)	4 (7)
肝，n (%)	0	2 (13)	0	2 (4)
中位數Karnofsky體力狀況，n (%)				
≤50	0	0	1 (5)	1 (2)
60-70	4 (24)	4 (25)	6 (29)	14 (26)
80-90	13 (77)	12 (75)	14 (67)	39 (72)
100	0	0	0	0
先前療法特徵				
中位數先前LOT，n	3	2	2	3
≥2個先前LOT，n (%)	15 (88)	9 (56)	14 (67)	38 (70)
對先前LOT是難治性的，n (%) ^a	11/15 (73)	9/13 (69)	15/20 (75)	35/48 (73)

縮寫：ALL，急性淋巴細胞性白血病；AML，急性骨髓性白血病；cGVHD，慢性移植物抗宿主病；CMV，巨細胞病毒；LOT，療法線；MDS，骨髓增生異常症候群。^a分母排除了狀態未知的患者（總共六名患者）。

^b疾病嚴重程度是使用醫師報告的整體cGVHD活動性評估表確定的。

【0117】 表2.另外的基線人口統計學

特徵	群組1	群組2	群組3	總計
	KD025 200 mg 每天一次 (n = 17)	KD025 200 mg，一天兩次 (n = 16)	KD025 400 mg，每天一次 (n = 21)	
先前系統cGVHD療法的類型，數量 (%)				

CS	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
他克莫司	8 (47)	7 (44)	11 (52)	26 (48)
西羅莫司	10 (59)	8 (50)	6 (29)	24 (44)
利妥昔單抗	8 (47)	3 (19)	5 (24)	16 (30)
ECP	5 (29)	4 (25)	6 (29)	15 (28)
MMF	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)
環孢菌素	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
依魯替尼	1 (6)	0	3 (14)	4 (7)
MTX	1 (6)	2 (13)	0	3 (6)
伊沙佐米	1 (6)	1 (6)	0	2 (4)
ATG	1 (6)	0	0	1 (2)
奧法木單抗	0	0	1 (5)	1 (2)
伊馬替尼	1 (6)	0	0	1 (2)
盧梭替尼	0	0	1 (5)	1 (2)
繼續的系統cGVHD療法的類型				
CS，數量 (%)	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
入組時的平均潑尼松當量劑量，mg/kg/d	0.22	0.24	0.28	0.25
CNI，數量 (%)	7 (41)	6 (38)	12 (57)	25 (46)
ECP，數量 (%)	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)

縮寫：ATG，抗胸腺細胞球蛋白；cGVHD，慢性移植抗宿主病；CNI，鈣調磷酸酶抑制劑；CS，皮質類固醇；ECP，體外光分離置換法；MMF，嗎替麥考酚酯；MTX，甲胺蝶呤。

功效

【0118】 總反應率。在安全性群體 (N = 54) 中，ORR (95% CI) 為65% (51%至77%)。各群組的ORR (95% CI) 是類似的：群組1為65% (38%至86%)，群組2為69% (41%至89%)，並且群組3為57% (34%至78%) (表3)。亞組和次要終點的功效資料以各群組的合併資料形式呈現。

【0119】 表3.功效和CS減少

特徵	群組1 KD025 200 mg，每 天一次 (n = 17)	群組2 KD025 200 mg，一 天兩次 (n = 16)	群組3 KD025 400 mg，每天一次 (n = 21)	總計 (N = 54)
ORR，% (95% CI)	65 (38至86)	69 (41至89)	62 (38至82)	65 (51至77)
亞組分析，n/N (%，95% CI)				
≤ 2個先前LOT	10/15 (67, 38至88)	5/8 (63, 25至92)	8/12 (67, 35至90)	23/35 (66, 48至81)
對先前LOT是難治性的	7/11 (64, 31至89)	6/9 (67, 30至93)	9/15 (60, 32至94)	22/35 (63, 45至79)
≤ 4個器官受累	4/8 (50, 16至84)	8/10 (80, 44至98)	7/9 (78, 40至97)	19/27 (70, 50至86)
重度cGVHD ^a	8/12 (67, 35至90)	9/14 (64, 35至87)	8/16 (50, 25至75)	25/42 (60, 43至74)
臨床顯著改善 (LSS) ^b				
總體，n (%，95% CI)	9 (53, 28至77)	7 (44, 20至70)	11 (52, 30至74)	27 (50, 36至64)
反應者，n/N (%，95% CI)	8/11 (73, 39至94)	3/11 (27, 6至61)	9/13 (69, 39至91)	20/35 (57, 39至74)
無反應者，n/N (%，95% CI)	1/6 (17, 0.4至64)	4/5 (80, 28至99)	2/8 (25, 3至65)	7/19 (37, 16至62)
與CS減少所成比例，n (%，95% CI)	13 (76, 50至93)	9 (56, 30至80)	14 (67, 43至85)	36 (67, 53至79)
CS劑量自基線的平均百分比變化，%				
總體	-50	-36	-47	-45
反應者	-63	-36	-63	-55
無反應者	-26	-37	-19	-26
CS中止，n (%，95% CI)	4 (24, 7至50)	2 (13, 2至38)	4 (19, 5至42)	10 (19, 9至31)

縮寫：cGVHD，慢性移植抗宿主病；CS，皮質類固醇；LOT，療法線；LSS，Lee症狀量表；ORR，總反應率。^a疾病嚴重程度是使用醫師報告的整體cGVHD活動性評估表確定的。^bcGVHD症狀負荷的變化是通過LSS測量的。症狀負荷的臨床上有意義的改善被定義為LSS匯總得分減少至少七分。

【0120】 各關鍵亞組均實現了反應，其中患有重度cGVHD的患者中的ORR為60% (42名中有25名)，先前已經接受≥ 2個線的全身性治療的患者中的ORR為66% (35名中有23名)，對其在入組之前的最後一個線的治療是難治性的患者中的ORR為63% (35名中有22名)，並且≥ 4個器官受累的患者中的ORR為70% (27名中有19名) (圖2)。患者層面的所有反應均為PR；然而，器官特異性分析顯示，除肺以外，所有受影響的器官均實現了CR，肺所實現的最佳反應是PR (圖3A和圖3B)。圖3B示出了器官的最佳反應，在400 mg每天一次的劑量下，肺實現了三個部分反應。

【0121】 反應總體上是快速的，其中所有反應中> 75%的反應在第8週的首次

反應評估時實現（圖4）。35個反應中有四個反應在24週的貝魯舒地爾治療後發生，其中在肺、關節和/或筋膜、和眼中觀察到晚期器官反應（圖5）。

【0122】 具有總反應(OR)的參與者的百分比:OR被定義為具有完全反應(CR)或部分反應(PR)的參與者的百分比。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的OR測定基於由臨床醫生根據2014年美國國立衛生研究院(NIH)cGVHD臨床試驗標準共識發展項目進行的cGVHD反應評估。CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退。PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展；以及cGVHD進展被定義為1個或多個器官中有臨床上有意義的惡化（不論其他器官中的改善如何）。時間範圍：從首次反應之日起，直到文件記錄疾病進展或因任何原因死亡或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。

【0123】 對mITT群體進行了分析。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0124】 表4. OR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
具有總反應的參與者的百分比 數量（95%信賴區間） 度量單位 = 參與者百分比	65 (38-86%)	69 (41-89%)	57 (34-78%)

【0125】 反應持續時間（Duration of Response, DOR）。DOR被定義為從首次文件記錄反應到首次文件記錄從最佳反應惡化時（例如，CR到PR，或PR到LR）的時間（以週計）。LOR包括未改變（LOR-U）、混合（LOR-M）或進展（LOR-P）的反應狀態。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目，CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退；PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展；LOR-M被定義為至少一個器官中有CR或PR，並伴有另一個器官中的進展，LOR-U被定義為不符合CR、PR、進展或混合

反應標準的結局，LOR-P被定義為至少一個器官或部位中有進展，而在任何其他器官或部位中無反應。使用Kaplan-Meier進行分析。時間範圍：從首次反應之日起，直到文件記錄疾病進展或因任何原因死亡或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。

【0126】 對反應者人群體進行分析，其中包括接受了至少1劑研究藥物並在任何基線後反應評估中實現PR或CR反應的參與者。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0127】 表5. DOR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	11	11	12
DOR 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 週	40 (8-na*%)	11 (2-35%)	16 (4-38%)

* 由於3（27.3%）名參與者被刪失（censored），95% CI上限不可用

【0128】 到下一次治療的時間（Time to next therapy，TTNT）。TTNT被定義為從首次治療到新的系統cGVHD治療時的時間（以月計）。將TTNT刪失到最後一次反應評估或長期隨訪評估（以較早者為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。時間範圍：從首次治療時間到新的系統cGVHD治療或長期隨訪評估的時間（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0129】 表6. TTNT

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
TTNT 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 月	15 (5-NA*%)	10 (4-19%)	14 (3-NA%)

* 由於高百分比的刪失，95%信賴區間上限不可用。

【0130】 後續的系統cGVHD療法包括他克莫司、西羅莫司、依魯替尼、盧梭

替尼、體外光分離置換法和嗎替麥考酚酯。

【0131】 FFS和OS。無失效生存期（FFS）和總生存期（OS）

【0132】 無失效生存期被定義為從第一劑研究藥物到開始另一種針對cGVHD的新系統治療、潛在疾病復發或死亡的時間（以月計）。如果沒有發生此類事件，則將FFS刪失到最後一次反應評估或長期隨訪評估（以最晚的且可用的為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。對mITT群體進行了分析。時間範圍：從第一劑研究藥物到開始另一種針對cGVHD的新全身治療、潛在疾病復發或死亡或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0133】 表7. FFS

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
FFS 中位數（95%信賴區間） 度量單位 = 月	11 (4-na*%)	10 (4-19%)	10 (3-16%)

* 未說明

【0134】 總生存期被定義為從第一劑研究藥物到因任何原因死亡的時間（以月計）。如果沒有死亡，則將OS刪失到最後一次訪視、最後一次長期隨訪或研究截止日期（以最晚者為準）。使用Kaplan-Meier生存方法進行分析。時間範圍：從第一劑研究藥物到因任何原因死亡或資料截止的日期（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0135】 表8. OS

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	17	16	21
OS	NA (40-NA*%)	NA (52-NA%)	NA (23-NA%)

中位數 (95%信賴區間) 度量單位 = 月			
---------------------------	--	--	--

* 由於大多數參與者在最終分析時還活著，因此無法提供OS中位數和相應的95%上限。

【0136】 QOL評估。在50%的患者中觀察到在貝魯舒地爾治療期間LSS得分的臨床上有意義的改善，所述臨床上有意義的改善被定義為LSS匯總得分減少 ≥ 7 分。所有患者中有35%的患者（反應者中有37%並且無反應者中有32%）在連續的評估時報告了LSS得分的臨床上有意義的改善。

【0137】 皮質類固醇助減。在貝魯舒地爾治療期間，67%的患者減少了皮質類固醇劑量，並且19%完全中止了皮質類固醇療法。平均皮質類固醇劑量減少了45%。到皮質類固醇療法中止的中位數時間是29週（範圍：8-77週）。反應者的平均皮質類固醇劑量減少55%，而無反應者的皮質類固醇劑量減少26%（表3）。

【0138】 最佳總反應（Best Overall Response, BOR）。BOR被定義為具有CR或PR或缺乏反應(LOR)的參與者，其中LOR包括未改變(LOR-U)、混合(LOR-M)或進展(LOR-P)的反應狀態。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目對BOR進行評估。CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退；PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展；LOR-M被定義為至少一個器官中有CR或PR，並伴有另一個器官中的進展，LOR-U被定義為不符合CR、PR、進展或混合反應標準的結局，LOR-P被定義為至少一個器官或部位中有進展，而在任何其他器官或部位中無反應。時間範圍：從隨機化的日期到首次文件記錄進展或因任何原因死亡或資料截止的日期（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0139】 表9. BOR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
CR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	11 (65%)	11 (69%)	12 (57%)

LOR-U	2 (12%)	3 (19%)	4 (19%)
LOR-M	2 (12%)	1 (6%)	0 (0%)
LOR-P	2 (12%)	1 (6%)	1 (5%)

【0140】 通過臨床醫生報告的cGVHD評估得出整體嚴重程度評級（Global Severity Rating, GSR）相對於基線的最大改善。GSR評估是通過要求參與者以0至10分的數位評分量表評定其cGVHD症狀的疾病嚴重程度進行的，其中得分0表示「一點也不嚴重的cGVHD症狀」，而得分10表示「可能最嚴重的cGVHD症狀」。使用來自以下9個器官的得分加GSR來定義反應：皮膚、眼、嘴、食道、上胃腸（GI）道、下胃腸道、肝、肺和關節以及筋膜。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行治療結束（EOT）訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：從基線直到治療結束（即最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾200 mg QD，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。數據示於下表中。

【0141】 表10. GSR

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
-7	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)
-6	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)
-5	2 (12%)	2 (13%)	0 (0%)
-4	2 (12%)	0 (0%)	3 (14%)
-3	4 (24%)	0 (0%)	1 (5%)
-2	2 (12%)	4 (25%)	4 (19%)
-1	1 (6%)	2 (13%)	4 (19%)
0	5 (29%)	4 (25%)	3 (14%)

1	0 (0%)	1 (6%)	1 (5%)
3	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
缺失	1 (6%)	0 (0%)	3 (14%)

【0142】 通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。cGVHD症狀嚴重程度由參與者自我報告。要求參與者在最後一週中針對以下問題進行其疾病症狀嚴重程度的評定：最糟糕時的皮膚瘙癢，最糟糕時的口乾，最糟糕時的口腔疼痛，最糟糕時的口腔敏感性，對眼睛的主要順應性，眼睛的症狀嚴重程度。嚴重程度評級是根據0到10分的數字評級得分進行的，其中0分表示「一點也不嚴重的cGVHD症狀」，而10分表示「可能最嚴重的cGVHD症狀」。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：從基線直到治療結束（即最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。數據示於下表中。

【0143】 表11.通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
通過cGVHD活動性評估參與者自我報告得出的症狀活動性相對於基線具有最大改善的參與者數量。 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	17	16	21
-8	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
-7	3 (18%)	2 (13%)	0 (0%)
-6	0 (0%)	1 (6%)	4 (19%)
-5	2 (12%)	0 (0%)	2 (10%)
-4	2 (12%)	2 (13%)	1 (5%)
-3	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)
-2	2 (12%)	3 (19%)	2 (10%)
-1	2 (12%)	2 (13%)	2 (10%)

0	1 (6%)	1 (6%)	0 (0%)
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
2	0 (0%)	1 (6%)	2 (10%)
4	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
缺失	2 (12%)	2 (13%)	4 (19%)

【0144】 每個單獨器官中的最佳反應。最佳反應被定義為具有CR或PR的參與者的百分比。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目對反應進行評估；CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退；PR被定義為至少1個器官或部位中有改善，而沒有任何其他器官或部位中的進展。對以下9個單獨器官進行了器官反應評估：皮膚、眼、嘴、食道、上胃腸道、下胃腸道、肝、肺以及關節和筋膜。時間範圍：從隨機化直到疾病進展或資料截止，以先發生者為準（最長持續時間：最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中：

【0145】 表12.每個單獨器官中的最佳反應

	群組1: 貝魯舒地爾200 mg QD	群組2: 貝魯舒地爾200 mg BID	群組3: 貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
分析的參與者數量 (在每個單獨器官中具有最佳反應的參與者的百分比)			
皮膚	13名參與者 (23%)	12名參與者 (17%)	15名參與者 (13%)
眼	14名參與者 (36%)	11名參與者 (36%)	17名參與者 (24%)
嘴	13名參與者 (46%)	11名參與者 (46%)	11名參與者 (46%)
食道	2名參與者 (50%)	0名參與者	4名參與者 (25%)
上胃腸道	2名參與者 (100%)	4名參與者 (100%)	2名參與者 (50%)
下胃腸道	1名參與者 (0%)	2名參與者 (100%)	1名參與者 (0%)
肝	0名參與者	2名參與者	0名參與者

		(50%)	
肺	5名參與者 (0%)	3名參與者 (0%)	10名參與者 (30%)
關節及筋膜	11名參與者 (55%)	11名參與者 (46%)	12名參與者 (42%)

安全性

【0146】 貝魯舒地爾是耐受良好的，並且貝魯舒地爾暴露的患者年齡 > 56。中位數相對劑量強度總體上為98%。各群組的相對劑量強度 > 95%的患者的百分比分別為77%、63%和71%。9%的患者進行了劑量減少，並且中位數減少持續時間為97天（範圍：21-859天）。41%的患者進行了劑量中斷，並且中位數中斷持續時間為10天（範圍：2-39天）。

【0147】 AE與在接受皮質類固醇療法的患有晚期cGVHD的患者的群體中所預期的AE一致。在≥ 20%的患者中報告的AE為：上呼吸道感染（46%）、腹瀉（33%）、疲勞（33%）、噁心（33%）、肝功能測試升高（33%）、呼吸困難（30%）、頭痛（24%）、外周性水腫（24%）、咳嗽（22%）和高血壓（20%）（表13）。43%的患者中報告了嚴重AE，並且在> 1%的患者中報告的AE為：呼吸困難（7%）、肺部感染（6%）、缺氧（4%）和流感樣疾病（4%）。61%的患者的AE ≥ 3級，其中最常見的是呼吸困難（13%）、肝功能測試升高（7%）、高血糖症（7%）和缺氧（7%）（表13）。在兩名患者（4%）中報告了≥ 3級的血細胞減少症。這些在患者的潛在惡性腫瘤復發時發生，所述患者在其貝魯舒地爾治療期間原本維持正常的血球細胞計數。

【0148】 表13.安全性概述

AE, 數量 (%)	群組1	群組2	群組3	總計 (N = 54)
	KD025 200 mg 每天一次 (n = 17)	KD025 200 mg, 一天兩次 (n = 16)	KD025 400 mg, 每天一次 (n = 21)	
任何AE	17 (100)	16 (100)	16 (100)	53 (98)
≥ 3級AE	9 (53)	10 (63)	14 (67)	33 (61)
藥物相關AE	8 (47)	8 (50)	14 (67)	30 (56)
SAE	5 (29)	6 (38)	12 (57)	23 (43)
死亡	0	0	2 (10)	2 (4)
藥物相關SAE	0	0	0	0
≥ 20%中的所有分級				
URI	9 (53)	9 (56)	7 (33)	25 (46)
腹瀉	6 (35)	5 (31)	7 (33)	18 (33)

噁心	6 (35)	4 (25)	8 (38)	18 (33)
疲勞	6 (35)	3 (19)	9 (43)	18 (33)
ALT/AST升高	11 (65)	5 (31)	2 (10)	18 (33)
呼吸困難	3 (18)	6 (38)	7 (33)	16 (30)
周邊性水腫	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
頭痛	4 (24)	3 (19)	6 (29)	13 (24)
咳嗽	1 (6)	4 (25)	7 (33)	12 (22)
高血壓	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
≥ 5%中的≥ 3級				
呼吸困難	1 (6)	2 (13)	4 (19)	7 (13)
肺部感染或肺炎	1 (6)	2 (13)	2 (10)	5 (9)
ALT/AST升高	2 (12)	2 (13)	0	4 (7)
高血糖症	2 (12)	0	2 (10)	4 (7)
缺氧	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
貧血	2 (12)	1 (6)	0	3 (6)

縮寫：AE，不良事件；SAE，嚴重不良事件；URI，上呼吸道感染。

【0149】 沒有報告關於貝魯舒地爾的巨細胞病毒（CMV）感染或再活化的病例。三名患者由於潛在藥物相關AE（群組1：腹瀉和頭痛；群組3：疲勞）而中止了貝魯舒地爾。四名患者（全部在群組3中）在研究期間死亡（繼發於白血病復發、肺炎（未知病原體）、心臟驟停和cGVHD進展），並且死亡均不歸因於貝魯舒地爾。關於觀察到的AE，沒有劑量反應。

【0150】 報告的不良事件。時間範圍：從第一劑研究藥物直到最後一劑研究藥物後28天（最長持續時間：最多64.2個月）。報告的AE和死亡是治療中出現的AE，它們從第一劑研究藥物直到最後一劑研究藥物後28天發展、惡化或變得嚴重。對研究期間收集的所有入組參與者的全因死亡資料進行了評估。疾病進展相關死亡未報告為AE。參與者在每個28天治療週期的第1、8、15和22天口服接受貝魯舒地爾200 mg QD，直到疾病進展、不可接受的毒性或死亡，以先發生者為準（最長持續時間：64.2個月）。資料示於下文三個表格中。

表14.全因死亡

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量
總全因死亡	2/17 (11.76%)		3/16 (18.75%)		3/21 (14.29%)	

表15.嚴重不良事件

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險	事件	受影響/有風險	事件	受影響/有風險	事件

	(%)	數量	(%)	數量	(%)	數量
總計	5/17 (29.41%)		6/16 (37.5%)		13/21 (61.9%)	
血液及淋巴系統障礙						
發熱性嗜中性粒細胞減少症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心臟障礙						
心臟驟停 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包積液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
胃腸道障礙						
腹壁血腫 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
小腸梗阻 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
一般障礙						
流感樣疾患 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
非心源性胸痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
免疫系統障礙						
過敏反應 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚慢性移植抗宿主病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺移植抗宿主病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
感染及侵染						
菌血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
蜂窩性組織炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
檸檬酸桿菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
肺炎病毒 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
寡養單胞菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿路感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
水痘帶狀疱疹病毒感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
檢查						
A型流感病毒測試陽性 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸道病毒測試陽性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
代謝及營養障礙						
脂肪瘤病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及結締組織障礙						
肌無力 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
良性、惡性和未指定的贅生物（包括囊腫和息肉）						
復發的急性淋巴細胞白血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
復發的白血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
腦脊膜轉移 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨髓增生異常症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
神經系統障礙						
腔隙性腦梗死 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
腎臟及泌尿系統障礙						
急性腎損傷 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
蛋白尿 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿滯留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
呼吸系統、胸及縱隔障礙						
急性呼吸衰竭 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸困難 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
缺氧 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
閉塞性細支氣管炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸腔積液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
社會情況						
伴侶懷孕 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血管障礙						
栓塞 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

†表示通過系統評估收集的事件。

A 來自MedDRA 24.1詞彙表的術語

表16.其他不良事件

頻率閾值，超過該閾值報告其他不良事件：5%

	群組1 200 mg QD		群組2 200 mg BID		群組3 400 mg QD	
	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量	受影響/有風險 (%)	事件數量
總計	17/17 (100%)		16/16 (100%)		19/21 (90.48%)	
血液及淋巴系統障礙						
貧血 ^{A †}	5/17 (29.41%)	14	4/16 (25%)	8	0/21 (0%)	0
失血性貧血 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
白細胞增多 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板減少症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
血小板增多症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心臟障礙						
心悸 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包積液 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心博過速 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
耳和迷路障礙						
眩暈 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
內分泌障礙						
腎上腺功能不全 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲狀腺功能亢進 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
性腺功能減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲狀腺功能減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
眼部障礙						
眼瞼炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
結膜出血 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
乾眼症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	4/16 (25%)	4	2/21 (9.52%)	2
眼刺激 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
眼痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
眼癢 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
瞼緣結痂 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
青光眼 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
流淚增加 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
黃斑變性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
畏光 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
潰瘍性角膜炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
視力模糊 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
胃腸道障礙						
腹脹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
腹痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	4	4/21 (19.05%)	6
上腹痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肛門失禁 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
便秘 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	4
腹瀉 ^{A †}	6/17 (35.29%)	9	5/16 (31.25%)	10	7/21 (33.33%)	11
消化不良 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
吞咽困難 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	3
牙釉質異常 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
氣脹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	1
胃潰瘍 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胃食道逆流疾病 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
噁心 ^{A †}	6/17 (35.29%)	10	4/16 (25%)	6	9/21 (42.86%)	12
食道潰瘍 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
口腔炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
嘔吐 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	3/16 (18.75%)	3	4/21 (19.05%)	4
一般障礙						
乏力 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
導管部位出血 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0

畏寒 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
疲勞 ^{A †}	6/17 (35.29%)	7	3/16 (18.75%)	7	10/21 (47.62%)	14
全身水腫 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
體溫過低 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
癒合受損 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
流感樣疾患 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
非心源性胸痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	1/21 (4.76%)	1
水腫 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
周邊水腫 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	4/16 (25%)	5	6/21 (28.57%)	6
疼痛 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
發熱 ^{A †}	1/17 (5.88%)	3	3/16 (18.75%)	6	3/21 (14.29%)	3
免疫系統障礙						
造影劑過敏 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
胃腸道中的移植植物抗宿主病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
感染及侵染						
支氣管炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
結膜炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
角膜感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
艾司坦氏-巴爾氏病毒感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
真菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
生殖器真菌感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
麥粒腫 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
流感 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	2	2/21 (9.52%)	2
口腔念珠菌病 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肺炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
肺炎呼吸道融合病毒 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
假單胞菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
膿疱疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
呼吸道融合病毒感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	3
呼吸道感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸道真菌感染 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
鼻竇炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	1/21 (4.76%)	1
足癬 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上呼吸道感染 ^{A †}	9/17 (52.94%)	16	9/16 (56.25%)	13	7/21 (33.33%)	9
尿路感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
損傷、中毒及手術併發症						
挫傷 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
角膜擦傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
跌倒 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
韌帶扭傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肢體損傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
用藥過量 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚擦傷 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
脊柱壓縮性骨折 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
牙齒折裂 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
輸血反應 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血管通路併發症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
檢查						
丙胺酸轉胺酶升高 ^{A †}	6/17 (35.29%)	12	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
天門冬胺酸轉胺酶升高 ^{A †}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
血鹼性磷酸酶升高 ^{A †}	4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血氯化物降低 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血膽固醇升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血肌胺酸升高 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血肌胺酸磷酸激酶升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血肌胺酸酐升高 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
支氣管鏡檢查 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0

γ-麩胺醯轉移酶升高 ^{A †}	4/17 (23.53%)	9	4/16 (25%)	4	0/21 (0%)	0
存在尿糖 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	3
嗜中性粒細胞計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	3	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿紅血球陽性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿量減少 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
體重下降 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	4
體重增加 ^{A †}	3/17 (17.65%)	9	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	4
白血球計數降低 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
代謝及營養障礙						
食欲下降 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
脫水 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
高血糖症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	8
高血鉀症 ^{A †}	3/17 (17.65%)	7	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
高三酸甘油酯血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
高尿酸血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	6	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	5
低鈣血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	1/21 (4.76%)	1
低鉀血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	0/21 (0%)	0
低鎂血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
低鈉血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
低磷血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肥胖症 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
第2型糖尿病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及結締組織障礙						
關節痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	5/21 (23.81%)	6
背痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
關節運動範圍減小 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肌肉痙攣 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	6/21 (28.57%)	6
肌無力 ^{A †}	4/17 (23.53%)	6	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
肌肉骨骼胸痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
肌痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	3/21 (14.29%)	3
頸痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨壞死 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨質減少 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
骨質疏鬆症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
四肢疼痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	3	4/21 (19.05%)	5
肌腱炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胸椎管狹窄 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
良性、惡性和未指定的贅生物（包括囊腫和息肉）						
基底細胞癌 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
復發的霍奇金氏病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
復發的白血症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚乳頭狀瘤 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮膚鱗狀細胞癌 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
神經系統障礙						
平衡障礙 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
頭暈 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	2/21 (9.52%)	2
硬膜外脂肪瘤病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
頭痛 ^{A †}	4/17 (23.53%)	4	3/16 (18.75%)	3	6/21 (28.57%)	8
感覺減退 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
偏頭痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肌肉痙攣狀態 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
周邊神經病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
感覺異常 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
周邊感覺神經病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
暈厥前 ^{A †}	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
不寧腿症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
震顫 ^{A †}	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
精神障礙						

焦慮 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	3/21 (14.29%)	3
抑鬱症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	4/16 (25%)	4	3/21 (14.29%)	3
失眠症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	3/21 (14.29%)	3
易激惹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
腎臟及泌尿系統障礙						
急性腎損傷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	4	2/16 (12.5%)	2	2/21 (9.52%)	6
慢性腎臟疾病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血尿 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
腎病症候群 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
夜尿症 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿頻 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
蛋白尿 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
腎衰竭 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿滯留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
尿路疼痛 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
生殖系統及乳腺障礙						
良性攝護腺增生 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
勃起功能障礙 ^{A †}	2/17 (11.76%)	4	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
男性乳房女性化 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
睪丸疼痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
睪丸腫脹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸系統、胸及縱隔障礙						
急性呼吸窘迫症候群 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肺不張 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
支氣管分泌物滯留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
咳嗽 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	4/16 (25%)	5	7/21 (33.33%)	9
呼吸困難 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	5/16 (31.25%)	7	6/21 (28.57%)	6
勞力性呼吸困難 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
缺氧 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	5	3/21 (14.29%)	3
鼻塞 ^{A †}	3/17 (17.65%)	3	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
口咽痛 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
端坐呼吸 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸腔積液 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
濕性咳嗽 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	7	1/21 (4.76%)	2
肺腫塊 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
鼻竇痛 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
上氣道咳嗽症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
皮膚及皮下組織類障礙						
光線性角化病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
水皰 ^{A †}	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	3	1/21 (4.76%)	1
藥疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚乾燥 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
毛髮生長異常 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
多汗 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
指甲障礙 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
瘙癢 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	0/21 (0%)	0
皮疹 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
紅斑性皮疹 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
斑丘疹 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
酒渣鼻 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮膚病變 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血管障礙						
栓塞 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
潮紅 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
熱潮紅 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
高血壓 ^{A †}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	5	4/21 (19.05%)	6
周邊寒冷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
靜脈炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上腔靜脈症候群 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0

†表示通過系統評估收集的事件。

A 來自MedDRA 24.1詞彙表的術語

【0151】 具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量。不良事件 (AE) 被定義為在接受研究藥物的參與者中發生的且不一定與治療有因果關係的任何不希望醫學事件。嚴重不良事件 (SAE) 是在任何劑量下引起或呈現為以下現象的任何不希望醫學事件：導致死亡，危及生命，需要住院治療或延長現有住院時間，導致持續或嚴重的殘疾/失能，為先天性異常/出生缺陷，為醫學上重要的事件。TEAE被定義為在TEAE期(定義為從第一劑研究治療直到最後一劑研究藥物後28天的時間)期間發展、惡化或變得嚴重的AE。TEAE包括SAE和非SAE二者。時間範圍：從第一劑研究治療直到最後一劑研究藥物後28天(最長持續時間：最多64.2個月)。對安全性群體進行分析，包括所有接受至少1劑研究藥物的參與者。數據示於下表中。

【0152】 表17.具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
具有治療中出現的不良事件 (TEAE) 和 治療中出現的嚴重不良事件 (TESAE) 的參與者的數量 測量類型：參與者計數 度量單位 = 參與者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TEAE	17 (100%)	16 (100%)	20 (95%)
TESAE	5 (29%)	6 (38%)	13 (62%)

PD分析

【0153】 在對各群組的周邊血液單核細胞的探索性PD分析中，CD41 Treg的百分比在早期截止貝魯舒地爾治療的第2週期第1天展現出增長趨勢。還觀察到Th17細胞同時減少。Th17細胞繼續減少，直至C4D1至C6D25。CD41 Treg的百分比繼續增長，直至C4D1和C7D1，如(圖6)所示。由於樣本量小，關於類固醇劑量的相關資料有限，無法進行任何統計分析。

【0154】 此研究首次評價了對患有cGVHD的人類患者的貝魯舒地爾治療。包括cGVHD的所有表型，沒有對炎性或纖維化表現提出要求。用貝魯舒地爾治療的患有晚期多器官cGVHD的患者實現了65%的總反應率（ORR），而且（生活品質）QOL改善，皮質類固醇劑量減少，並且毒性有限。在樣本量相對小的情況下，各群組的ORR沒有差異。

【0155】 貝魯舒地爾實現的反應率是有意義的並且在各亞組間是一致的，這些亞組包括患有重度cGVHD的患者、先前已經接受了 ≥ 2 個線的全身性治療的患者、對其在入組之前的最後一個線的治療是難治性的患者、以及 ≥ 4 個器官受累的患者。在患有非重度cGVHD的患者中，ORR為83%，這表明需要進一步研究貝魯舒地爾如何可以使患者在其疾病早期受益。患者層面的所有反應均為PR；沒有實現CR。然而，鑒於此患者群體中纖維化cGVHD表現的嚴重程度和範圍，沒有預期到所有器官都實現CR，因為眼、嘴、肺、或關節和/或筋膜的一些晚期纖維化變化可能是不可逆的。在除肺以外的所有器官中觀察到CR，其中肺實現了PR。

【0156】 貝魯舒地爾反應動力學表明大多數反應者在接受貝魯舒地爾之後8週內快速地實現反應。貝魯舒地爾是耐受良好的，並且所有反應者的中位數DOR為35週。能否堅持療法取決於干預的安全性和長期耐受性概況。中位數治療持續時間為8個月（範圍：1-39個月）。28%的患者繼續堅持貝魯舒地爾持續 > 18 個月。沒有報告CMV感染或再活化，儘管57%的患者是CMV血清陽性的。各群組的TEAE和 ≥ 3 級的TEAE的發生率是相似的。耐受良好的療法和誘導反應的功効的組合轉化為82%的2年期OS率、14個月的中位數TTNT、以及在6個月和12個月時分別為76%和47%的FFS率。

【0157】 在由cGVHD Consortium進行的前瞻性研究中，一線療法後具有反應（CR/PR）的12個月FFS為12%至15%。（Martin PJ、Storer BE、Inamoto Y等人: An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood 130:360-367, 2017）在此研究中（1至3個先前線的

治療之後)，具有反應的12個月FFS率為24%。

【0158】 在本實例的研究中，貝魯舒地爾療法與皮質類固醇助減作用相關。目前的治療範例依賴於皮質類固醇作為療法的主要手段；然而，相關的長期毒性強制使用最低的可能劑量或只要有可能就中止。皮質類固醇療法的使用與生活品質緊密相關，因為皮質類固醇療法的副作用概況造成患者症狀負荷。在貝魯舒地爾的反應者和無反應者中均觀察到皮質類固醇劑量減少。大約20%的患者能夠在貝魯舒地爾治療期間中止皮質類固醇療法。即使在不存在NIH定義的反應的情況下，患者也經歷臨床受益，如通過LSS得分改善或皮質類固醇劑量減少所證明的。

【0159】 皮質類固醇劑量相對於基線的變化。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效最後一次非缺失值。對mITT群體進行分析，其中「分析的參與者總數量」= 具有此結局度量可用資料的參與者。時間範圍：基線直到治療結束（即最多64.2個月）。數據示於下表中。

【0160】 表18.皮質類固醇劑量相對於基線的變化

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>19</u>
皮質類固醇劑量相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位（毫克/千克/天）	-0.110 (0.101)	-0.111 (0.147)	-0.116 (0.152)

【0161】 鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin Inhibitor, CNI）相對於基線的變化。鈣調磷酸酶抑制劑包括系統性他克莫司和環孢菌素。本結局測量中報告了在基線時服用CNI並在研究期間與基線相比減少和停用CNI的參與者的數量。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效最後一次非缺失值。時間範圍：基線直到治療結束（即最多64.2個月）。數據示於下表中。

【0162】 表19. CNI

	群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	6	6	11
CNI劑量減少的參與者	5 (83%)	5 (83%)	6 (55%)
停用CNI的參與者	0 (0%)	1 (17%)	3 (27%)

【0163】 到反應所用的時間（TTR）到反應所用的時間測量為從第一劑研究藥物到首次文件記錄反應時的時間（以週計）。反應被定義為受試者在任何基線後反應評估中實現PR或CR。根據2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展項目；CR被定義為每個器官或部位中的所有表現消退，並且PR被定義為至少1個器官或部位中有改善而沒有任何其他器官或部位中的進展。時間範圍：從首次治療到首次文件記錄反應或資料截止的時間（以先發生者為準）（最長持續時間：最多64.2個月）。分析是對反應者群體進行的。數據示於下表中：

【0164】 表20.

	群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數	11	11	12
TTR 中位數（全範圍） 度量單位（週）	8.14 (7.9至26.1)	8.14 (4.1至40.0)	8.07 (4.1至67.0)

【0165】 在此研究中，肺、關節和/或筋膜、和眼中有纖維化表現的患者中實現了反應。在一些病例中，這些反應是在治療24週後觀察到的，這進一步強調了維持有效療法以實現臨床益處的需求，特別是對於患有難以治療的疾病的患者。因為200-mg每天一次的較低貝魯舒地爾劑量同樣安全且有效，所以在實例2所述的研究中，將所述劑量進一步與200-mg一天兩次的劑量進行比較以得出最終劑量推薦。

【0166】 在指定時間點，根據Lee cGvHD症狀量表的整體得分相對於基線的變化。Lee cGVHD症狀量表為患者報告的症狀量表，用於測量症狀負荷，具有7個子量表（皮膚、眼和嘴、呼吸、飲食和消化、肌肉和關節、能量、以及精神和情感），評定如下：0-完全不，1-輕微，2-中度，3-相當多，4-極其，值越低

代表結局越好。將每個子量表的得分標準化為範圍為0至100的得分，其中越高的得分 = 越差的症狀。整體得分計算為這7個子量表的平均值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、67週期的第1天，和EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」 = 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0167】 表21.在指定時間點，根據Lee cGvHD症狀量表的整體得分相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在指定時間點，根據 Lee cGvHD症狀量表的整體得分相對於基線的變化	平均值（標準差）			
	度量單位： 在量表上的得分			
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	-5.2 (6.3)
第3週期，第1天	分析的數量	16名參與者	12名參與者	16名參與者
		-3.0 (8.5)	0.5 (7.3)	-4.3 (8.2)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	9名參與者
		---	---	-2.7 (8.2)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	10名參與者	12名參與者
		-3.7 (11.0)	-3.7 (7.0)	-0.5 (10.8)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	12名參與者
		---	---	-0.8 (9.3)
第7週期，第1天	分析的數量	10名參與者	9名參與者	12名參與者
		-4.9 (8.4)	-2.2 (8.8)	-2.0 (12.3)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	11名參與者
		---	-7.1 (10.1)	-2.9 (10.9)
第9週期，第1天	分析的數量	8名參與者	7名參與者	10名參與者
		-3.7 (10.7)	-4.2 (5.5)	-3.6 (10.2)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	4名參與者	9名參與者
		---	-2.7 (6.1)	-3.7 (9.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	9名參與者
		-3.4 (11.5)	-5.5 (6.0)	-4.5 (6.1)
第12週期，第1天	分析的數量	2名參與者	5名參與者	8名參與者
		-3.9 (8.1)	-7.6 (7.7)	-2.8 (6.0)
第13週期，第1天	分析的數量	6名參與者	5名參與者	21名參與者
		-5.8 (14.7)	-5.9 (8.8)	-0.6 (7.1)
第14週期，第1天	分析的數量	5名參與者	5名參與者	7名參與者
		-1.6 (17.1)	-5.0 (7.3)	-1.5 (7.7)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	4名參與者	7名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-4.8 (15.8)	-6.8 (7.0)	-3.2 (8.2)
第16週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-4.6 (16.1)	-6.9 (7.6)	1.9 (7.9)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	5名參與者
		-4.1 (17.2)	-10.1 (5.5)	0.0 (12.5)
第18週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	3名參與者
		-2.3 (17.6)	-11.5 (8.4)	-2.3 (7.8)
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-7.7 (19.6)	-9.9 (7.8)	-6.6 (9.9)
第20週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	3名參與者
		-4.6 (22.0)	-9.0 (10.3)	-2.8 (5.6)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-3.1 (19.1)	-7.5 (10.7)	-4.0 (7.9)
第22週期，第1天	分析的數量	5名參與者	2名參與者	3名參與者
		-4.1 (18.9)	-14.5 (9.1)	-3.6 (5.0)
第23週期，第1天	分析的數量	5名參與者	2名參與者	4名參與者
		-4.1 (19.1)	-11.6 (9.3)	-6.2 (7.7)
第24週期，第1天	分析的數量	4名參與者	1名參與者	2名參與者
		-6.7 (21.0)	-18.7 (---)	-5.6 (5.7)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		2.2 (18.8)	-12.4 (8.2)	-8.4 (3.4)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第26週期，第1天	分析的數量	3名參與者	0名參與者	1名參與者
		1.3 (14.3)	---	0.2 (---)
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-3.5 (25.3)	-13.2 (6.6)	-6.0 (9.6)
第28週期，第1天	分析的數量	3名參與者	0名參與者	1名參與者
		4.4 (13.4)	---	2.6 (---)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-2.8 (23.7)	-11.0 (7.3)	-3.7 (13.0)
第30週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (7.5)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-4.8 (27.9)	-15.6 (4.3)	-12.9 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.3 (6.9)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		0.5 (20.7)	-13.5 (9.0)	-12.9 (---)
第34週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.5 (3.6)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-2.5 (23.3)	-11.0 (12.4)	-12.9 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		7.5 (6.4)	---	---
第37週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		-5.3 (29.0)	-13.6 (8.1)	---
第38週期，第1天	分析的數量	2名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.1 (5.2)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-6.2 (25.9)	-14.3 (8.5)	-12.9 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.7 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-25.7 (---)	-19.3 (---)	-12.9 (---)
第42週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.6 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-20.4 (---)	-19.9 (---)	-12.9 (---)
第44週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.3 (---)	---	---
第45週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	1名參與者
		---	---	-12.3 (---)
第46週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.6 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-6.8 (---)	-16.8 (---)	-12.9 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.4 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	1名參與者
		---	-15.4 (---)	-14.3 (---)
第50週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.5 (---)	---	---
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		-12.0 (---)	---	-12.9 (---)
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-19.2 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.9 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-16.8 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.8 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-17.6 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.4 (---)	---	---
第59週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-12.7 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.2 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-19.3 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.4 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-18.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-21.9 (---)	---	---
EOT	分析的數量	10名參與者	8名參與者	10名參與者
		-4.3 (11.7)	-2.4 (10.9)	2.5 (11.9)

【0168】 在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化。FEV1是通過肺量計法測量的在用力呼氣的第一秒從肺部呼出的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時

間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0169】 表22.在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定的時間點，第1秒用力呼氣量（FEV1）占預計值百分比相對於基線的變化				
平均值（標準差）				
度量單位：FEV1占預計值百分比				
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-4.8 (6.7)
第3週期，第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	12名參與者
		1.1 (4.8)	-1.8 (7.1)	-1.5 (6.2)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	21名參與者
		---	---	-0.2 (8.4)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	11名參與者	12名參與者
		-3.3 (8.0)	-5.0 (6.5)	0.5 (5.9)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	-0.9 (6.4)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	9名參與者	13名參與者
		-3.5 (4.6)	-2.6 (9.4)	-0.9 (11.8)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	7名參與者
		---	1.0 (---)	-1.1 (8.0)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		-1.7 (6.8)	-5.9 (11.7)	-3.0 (11.8)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	6名參與者
		---	-6.0 (8.5)	2.7 (3.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		-4.3 (5.2)	-4.0 (8.5)	-4.4 (15.8)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		-2.0 (---)	-1.0 (---)	0.3 (3.6)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-5.9 (9.3)	-2.5 (14.7)	-3.5 (13.2)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		2.0 (---)	0.0 (---)	-5.1 (9.1)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	8名參與者
		-6.7 (11.7)	-2.3 (5.1)	-6.1 (12.6)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		2.0 (---)	-8.0 (15.6)	-4.5 (7.3)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-5.3 (9.1)	-6.0 (7.2)	-7.9 (15.5)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (10.6)	4.0 (6.0)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	4名參與者
		-5.2 (9.9)	-6.3 (5.5)	0.5 (8.5)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-8.0 (7.1)	4.0 (10.4)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	21名參與者
		-7.4 (10.6)	0.0 (---)	-10.0 (19.8)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-11.0 (1.4)	-6.0 (17.0)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		-4.3 (14.6)	-12.5 (4.9)	-4.8 (11.2)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		2.0 (---)	-18.0 (---)	-19.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-11.0 (15.6)	-12.5 (3.5)	-5.0 (11.4)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-6.5 (13.4)	-17.0 (9.9)	-10.0 (17.0)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-0.5 (9.2)	17.0 (11.3)	0.0 (1.4)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-3.5 (12.0)	-19.5 (10.6)	-4.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		5.0 (5.7)	-1.0 (33.9)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	17名參與者	2名參與者	1名參與者
		5.0 (0.0)	-2.5 (30.4)	-4.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		3.0 (---)	---	5.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	-22.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		10.0 (2.8)	-23.0 (11.3)	-5.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		16.0 (---)	-21.0 (---)	-7.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	-5.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		8.0 (---)	---	-2.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	12名參與者	10名參與者	9名參與者
		-1.4 (9.0)	-10.1 (15.7)	-7.4 (14.9)

【0170】 在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線

的變化。FVC是通過肺量計法測量的在肺功能測試期間從肺部呼出的空氣總量（以升計），用於評估與疾病狀態相關的肺功能變化。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0171】 表23.在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定時間點用力肺活量（FVC）占預計值百分比相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： FVC占預計值百分比	分析的数量	0名參與者	0名參與者	21名參與者
		---	---	-5.5 (9.9)
第3週期，第1天	分析的数量	16名參與者	14名參與者	12名參與者
		0.5 (3.8)	-2.4 (6.0)	-3.0 (6.7)
第4週期，第1天	分析的数量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	-0.2 (8.6)
第5週期，第1天	分析的数量	13名參與者	11名參與者	12名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		-0.5 (7.1)	-4.3 (5.2)	1.6 (6.3)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	8名參與者
		---	---	0.8 (9.5)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	9名參與者	13名參與者
		-2.9 (5.2)	-1.3 (6.4)	2.3 (9.7)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	7名參與者
		---	2.0 (---)	0.4 (8.9)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		0.4 (5.1)	-2.9 (5.5)	-0.8 (9.5)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	6名參與者
		---	-5.0 (8.5)	4.7 (4.9)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		-1.1 (7.3)	-2.7 (5.6)	-4.4 (12.0)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		2.0 (---)	1.0 (---)	0.7 (5.8)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-2.4 (7.9)	-3.3 (15.4)	-4.9 (9.8)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	7名參與者
		11.0 (---)	2.0 (---)	-2.7 (7.1)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	8名參與者
		-3.7 (10.4)	-3.3 (5.5)	-4.8 (11.5)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		16.0 (---)	-6.0 (19.8)	-6.5 (6.5)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		-3.2 (6.3)	-3.0 (11.8)	-5.6 (12.8)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (9.2)	4.0 (4.0)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	4名參與者
		-2.3 (6.8)	-5.3 (4.7)	0.8 (5.1)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-10.5 (2.1)	-2.0 (5.6)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	5名參與者
		-3.2 (8.1)	-3.0 (---)	-6.6 (17.0)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-11.0 (0.0)	-6.0 (8.5)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (12.3)	-11.0 (2.8)	-1.8 (10.6)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		4.0 (---)	-13.0 (---)	-15.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-7.0 (11.3)	-10.5 (3.5)	-1.3 (11.7)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		4.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-2.0 (4.2)	-18.0 (12.7)	-4.0 (21.2)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	2名參與者
		2.5 (4.9)	-11.0 (---)	6.0 (1.4)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		1.5 (3.5)	-15.5 (7.8)	-4.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		11.0 (0.0)	-17.5 (7.8)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		11.0 (5.7)	-15.0 (11.3)	-3.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	2.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	-24.0 (---)	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		12.5 (0.7)	-20.5 (12.0)	-1.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		17.0 (---)	-18.0 (---)	-4.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	-2.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		6.0 (---)	---	2.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		3.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		8.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		13.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		14.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
EOT	分析的數量	12名參與者	10名參與者	9名參與者
		-2.5 (10.3)	-8.4 (9.2)	-7.8 (14.7)

【0172】 在每個指定時間點，血紅蛋白（Hemoglobin，HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（Diffusing Capacity of Lung for Carbon Monoxide，DLco）相對於基線的變化。DLco是對肺部將氣體從空氣轉移到血液的能力的測量。對此度量，報告了肺一氧化碳彌散量（校正的血紅蛋白水準占預計值百分比）相對於基線的變化。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0173】 表24.在每個指定時間點，血紅蛋白（HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（DLco）相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定時間點，血紅蛋白（HGB）占預計值百分比校正的肺一氧化碳彌散量（DLco）相對於基線的變化				
平均值（標準差）				
度量單位： HGB占預計值百分比校正的DLco				

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-5.243 (9.830)
第3週期，第1天	分析的數量	14名參與者	14名參與者	9名參與者
		4.545 (22.991)	-0.638 (7.059)	-3.928 (9.492)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	5名參與者
		---	---	0.278 (9.683)
第5週期，第1天	分析的數量	12名參與者	12名參與者	9名參與者
		4.635 (23.989)	-4.462 (23.621)	-4.111 (9.138)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-3.143 (10.385)
第7週期，第1天	分析的數量	10名參與者	8名參與者	7名參與者
		1.521 (19.836)	6.184 (9.436)	-4.275 (11.464)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	6名參與者
		---	3.554 (---)	-3.787 (11.983)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	8名參與者
		-4.514 (7.401)	2.570 (8.902)	-2.540 (11.897)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	4.343 (3.144)	1.328 (8.887)
第11週期，第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	7名參與者
		-0.625 (7.262)	6.582 (10.695)	-2.720 (10.920)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		0.531 (---)	4.076 (---)	-1.378 (6.364)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	7名參與者
		-5.548 (12.175)	1.882 (7.522)	2.091 (13.290)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		12.916 (---)	0.358 (---)	0.309 (11.651)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		0.228 (15.731)	1.125 (5.927)	-5.309 (11.514)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		48.465 (---)	-6.618 (15.443)	-6.840 (15.053)
第17週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	6名參與者
		-1.018 (9.226)	8.458 (6.229)	-10.865 (13.346)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	15.543 (11.753)	-3.174 (3.106)
第19週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	3名參與者
		-2.293 (5.763)	1.824 (8.539)	-2.020 (2.436)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	3名參與者
		---	-14.692 (---)	-13.517 (5.936)
第21週期，第1天	分析的數量	5名參與者	1名參與者	4名參與者
		-2.778 (8.187)	-10.661 (---)	-12.354 (12.800)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	3.347 (3.560)	-17.222 (16.947)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第23週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		0.354 (1.844)	-15.184 (20.181)	-2.219 (10.614)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		6.945 (---)	-18.095 (---)	-11.430 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-4.461 (19.865)	6.289 (2.469)	-13.392 (---)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.715 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-8.047 (24.788)	-9.914 (15.387)	-11.154 (---)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		-6.701 (1.671)	-18.814 (24.960)	8.613 (---)
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		2.343 (20.988)	-0.800 (17.528)	10.833 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.586 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	0名參與者
		9.901 (9.954)	-5.962 (10.550)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.863 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		13.867 (1.309)	-0.426 (6.677)	5.088 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		4.166 (---)	---	10.372 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		9.306 (---)	-19.228 (---)	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		14.754 (0.649)	-6.813 (12.810)	5.902 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.586 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.884 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		15.213 (---)	8.775 (---)	16.351 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.660 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.599 (---)	---	---
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		11.734 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		10.292 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		16.550 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		17.682 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.170 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		26.215 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		41.384 (---)	---	---
EOT	分析的數量	9名參與者	6名參與者	7名參與者
		-1.962 (11.426)	0.985 (5.919)	-10.371 (14.208)

【0174】 在每個指定時間點肺總量（Total Lung Capacity，TLC）占預計值百分比相對於基線的變化。TLC是在以最大力量吸氣時肺部的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，任何時間，最多64.2個月）。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示

於下表中。

表25.在每個指定時間點肺總量（TLC）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定時間點肺總量（TLC）占預計值百分比相對於基線的變化 平均值（標準差） 度量單位： TLC占預計值百分比	分析的数量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-9.0 (13.4)
第2週期，第1天	分析的数量	14名參與者	12名參與者	12名參與者
		1.6 (11.9)	1.9 (8.5)	-0.6 (14.8)
第3週期，第1天	分析的数量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	3.3 (14.0)
第4週期，第1天	分析的数量	13名參與者	9名參與者	10名參與者
		-2.6 (16.8)	-7.2 (10.5)	-1.7 (11.2)
第5週期，第1天	分析的数量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-4.4 (11.6)
第6週期，第1天	分析的数量	11名參與者	7名參與者	12名參與者
		-3.7 (6.6)	-4.4 (6.3)	-2.6 (13.4)
第7週期，第1天	分析的数量	0名參與者	1名參與者	6名參與者
		---	-5.0 (---)	-0.2 (12.9)
第8週期，第1天	分析的数量	9名參與者	8名參與者	10名參與者

		群組1：貝魯舒地 爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地 爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地 爾400 mg QD
		-2.9 (6.1)	-6.0 (8.5)	-0.9 (15.8)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	-18.5 (6.4)	3.6 (14.7)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		0.7 (4.3)	-5.2 (11.2)	-3.0 (19.7)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		-9.0 (---)	0.0 (---)	-8.0 (14.2)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		-0.3 (7.1)	-10.3 (18.7)	-3.3 (17.6)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		23.0 (---)	-7.0 (---)	-5.8 (16.5)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		-2.8 (10.8)	-1.0 (5.6)	-7.0 (12.0)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		-3.0 (---)	-14.0 (12.7)	-15.5 (9.5)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	7名參與者
		-3.0 (6.2)	-17.0 (11.4)	-18.1 (15.6)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-16.0 (8.5)	0.0 (13.9)
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		-4.6 (6.1)	-7.7 (10.5)	-7.0 (5.4)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-9.5 (16.3)	-9.3 (15.4)
第21週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	5名參與者
		0.3 (9.3)	-18.0 (---)	-14.4 (24.0)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-18.5 (6.4)	-21.0 (14.1)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (8.7)	-21.0 (19.8)	-2.8 (18.8)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		0.0 (---)	-15.0 (---)	-34.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		-3.0 (7.1)	-19.5 (13.4)	-6.3 (24.1)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		5.5 (16.3)	-24.0 (12.7)	-14.5 (24.7)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		-1.0 (17.0)	-27.5 (21.9)	12.0 (14.1)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		7.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	1名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		7.5 (17.7)	-36.0 (---)	17.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	0名參與者
		14.0 (11.3)	-39.0 (---)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		10.5 (7.8)	-23.5 (16.3)	13.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		6.0 (---)	---	-6.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-7.0 (---)	-41.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		24.0 (28.3)	-30.0 (21.2)	23.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		0.0 (---)	---	---
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		38.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		33.0 (---)	-16.0 (---)	21.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		19.0 (---)	---	25.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-13.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		5.0 (---)	---	1.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		1.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		15.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		29.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		9.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		18.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		12.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	10名參與者	7名參與者	8名參與者
		5.2 (27.5)	-2.4 (15.0)	-12.6 (20.1)

【0175】 在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化。RV是最大用力呼氣後殘留在肺部的空氣量。基線值被定義為在參與者接受首次研究藥物之前28天內獲得的有效的最後一次非缺失值。在參與者最後一劑研究藥物後3天內進行EOT訪視。時間範圍：基線，第2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、43、47、48、49、51、52、53、54、55、56、57、58、60、61、62、63、67週期的第1天，EOT（即，

任何時間，最多64.2個月)。對mITT群體進行了分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。在此處，在數量分析欄位中的「0」表示在指定的時間點沒有參與者可用於分析。數據示於下表中。

【0176】 表26.在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
在每個指定的時間點，殘氣量（RV）占預計值百分比相對於基線的變化				
平均值（標準差） 度量單位： RV占預計值百分比				
第2週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	4名參與者
		---	---	-18.0 (30.1)
第3週期，第1天	分析的數量	14名參與者	12名參與者	12名參與者
		0.2 (22.2)	-4.6 (18.8)	9.0 (34.4)
第4週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	6名參與者
		---	---	17.8 (29.0)
第5週期，第1天	分析的數量	13名參與者	11名參與者	10名參與者
		5.2 (24.5)	-11.5 (26.9)	-3.7 (29.8)
第6週期，第1天	分析的數量	0名參與者	0名參與者	7名參與者
		---	---	-10.9 (37.5)
第7週期，第1天	分析的數量	11名參與者	8名參與者	12名參與者
		4.9 (29.1)	-9.9 (17.1)	-7.5 (33.0)
第8週期，第1天	分析的數量	0名參與者	1名參與者	6名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		---	-28.0 (---)	2.5 (39.7)
第9週期，第1天	分析的數量	9名參與者	8名參與者	10名參與者
		6.4 (27.4)	-19.9 (24.3)	0.1 (35.6)
第10週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	5名參與者
		---	-47.5 (0.7)	1.4 (38.2)
第11週期，第1天	分析的數量	7名參與者	6名參與者	8名參與者
		22.1 (29.6)	-10.5 (28.3)	5.4 (38.0)
第12週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		-28.0 (---)	-5.0 (---)	-22.2 (49.9)
第13週期，第1天	分析的數量	7名參與者	4名參與者	8名參與者
		20.3 (19.9)	-27.0 (35.6)	0.3 (32.6)
第14週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	6名參與者
		78.0 (---)	-31.0 (---)	-6.5 (36.3)
第15週期，第1天	分析的數量	6名參與者	3名參與者	7名參與者
		20.3 (27.4)	-0.7 (18.1)	-16.7 (22.3)
第16週期，第1天	分析的數量	1名參與者	2名參與者	4名參與者
		0.0 (---)	-36.5 (13.4)	-27.5 (31.9)
第17週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	7名參與者
		13.6 (27.8)	-47.3 (25.1)	-39.1 (26.2)
第18週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-42.0 (0.0)	-7.3 (33.7)

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第19週期，第1天	分析的數量	5名參與者	3名參與者	4名參與者
		5.4 (28.7)	-19.7 (18.0)	-23.5 (18.7)
第20週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	3名參與者
		---	-7.5 (37.5)	-22.0 (44.3)
第21週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	5名參與者
		8.3 (10.0)	-44.0 (---)	-30.2 (51.2)
第22週期，第1天	分析的數量	0名參與者	2名參與者	2名參與者
		---	-33.0 (19.8)	-41.0 (46.7)
第23週期，第1天	分析的數量	3名參與者	1名參與者	4名參與者
		0.3 (5.1)	-72.0 (---)	1.5 (44.8)
第24週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		-4.0 (---)	-17.0 (---)	-78.0 (---)
第25週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	3名參與者
		1.0 (9.9)	-34.0 (31.1)	-23.3 (56.0)
第26週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-3.0 (---)	---	---
第27週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	2名參與者
		19.5 (41.7)	-39.5 (20.5)	-41.0 (28.3)
第29週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	2名參與者
		-13.0 (42.4)	-13.0 (---)	17.5 (40.3)
第30週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		21.0 (---)	---	---
第31週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	1名參與者
		15.0 (43.8)	-93.0 (---)	61.0 (---)
第32週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		5.0 (---)	---	---
第33週期，第1天	分析的數量	2名參與者	1名參與者	0名參與者
		14.5 (36.1)	-70.0 (---)	---
第34週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---
第35週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		3.5 (36.1)	-34.5 (33.2)	47.0 (---)
第36週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		17.0 (---)	---	-20.0 (---)
第37週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	0名參與者
		-54.0 (---)	-70.0 (---)	---
第38週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		8.0 (---)	---	---
第39週期，第1天	分析的數量	2名參與者	2名參與者	1名參與者
		43.0 (89.1)	-43.0 (42.4)	81.0 (---)
第40週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-1.0 (---)	---	---

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
第41週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		80.0 (---)	---	---
第43週期，第1天	分析的數量	1名參與者	1名參與者	1名參與者
		58.0 (---)	-26.0 (---)	75.0 (---)
第47週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		42.0 (---)	---	87.0 (---)
第48週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-50.0 (---)	---	---
第49週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	1名參與者
		-14.0 (---)	---	-5.0 (---)
第51週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.0 (---)	---	---
第52週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-4.0 (---)	---	---
第53週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		22.0 (---)	---	---
第54週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第55週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		53.0 (---)	---	---
第56週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		17.0 (---)	---	---
第57週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		18.0 (---)	---	---
第58週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		4.0 (---)	---	---
第60週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-20.0 (---)	---	---
第61週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-18.0 (---)	---	---
第62週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		-8.0 (---)	---	---
第63週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		6.0 (---)	---	---
第67週期，第1天	分析的數量	1名參與者	0名參與者	0名參與者
		2.0 (---)	---	---
EOT	分析的數量	11名參與者	8名參與者	8名參與者
		6.3 (24.3)	10.6 (34.9)	-18.5 (32.6)

【0177】 藥動學 (PK)：藥動學 (PK) 的最大實測血漿濃度 (C_{max})：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 的最大實測血漿濃度 (C_{max})。C_{max}是通過非隔室分析獲得的最大實測血漿濃度。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物KD025m1和KD025m2的C_{max}數據。時間範圍：第1和2週期：

用劑前（0小時），第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析，包括所有接受至少一劑研究藥物且至少被抽取1個用劑後PK樣品的參與者。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0178】 表27.藥動學（PK）Cmax

		群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學（PK）：貝魯舒地爾及其代謝物（KD025m1和KD025m2）的最大實測血漿濃度（Cmax）				
幾何平均值（幾何變異係數）				
度量單位： 奈克/毫升				
貝魯舒地爾：第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		2500 (60.1%)	1400 (98.5%)	2960 (69.7%)
貝魯舒地爾：第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		2020 (101%)	1890 (120%)	3270 (63.0%)
KD025m1：第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		44.4 (67.9%)	34.8 (58.8%)	63.9 (59.4%)
KD025m1：第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者
		36.2 (43.0%)	45.0 (38.6%)	55.8 (82.1%)
KD025m2：第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者
		208 (93.1%)	99.2 (112%)	388 (82.3%)
KD025m2：第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者
		158 (150%)	145 (147%)	265 (154%)

【0179】 藥動學 (PK)：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 的最大實測血漿濃度的時間 (Tmax)。Tmax被定義為通過非隔室分析獲得的達到最大實測血漿濃度所用的時間。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物 KD025m1和KD025m2的Tmax數據。時間範圍：第1和2週期：用劑前 (0小時)，第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0180】 表28.藥動學 (PK) Tmax

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 的最大實測血漿濃度的時間 (Tmax)				
中位數 (全範圍)				
度量單位：小時				
貝魯舒地爾：第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		2.12 (0.98至5.00)	3.43 (1.97至6.00)	3.03 (1.85至6.00)
貝魯舒地爾：第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		2.53 (0至4.87)	2.47 (0至5.83)	2.66 (1.00至6.02)
KD025m1：第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		2.50 (1.00至3.98)	1.75 (1.08至5.95)	1.98 (0.90至4.95)
KD025m1：第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者
		2.98 (1.17至3.03)	2.05 (1.08至5.83)	2.17 (1.00至4.03)
KD025m2：第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者
		2.82 (1.93至5.00)	3.00 (2.00至6.00)	2.98 (1.85至6.00)
KD025m2：第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者

		群組1：貝魯舒地爾200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾400 mg QD
		2.98 (0至3.93)	2.00 (1.05至5.07)	3.03 (1.98至6.02)

【0181】 藥動學 (PK)：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1和KD025m2) 從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積 (AUC0-6hr)。AUC0-6hr被定義為從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積，其通過非隔室分析從濃度-時間資料獲得。在該結局測量中報告了貝魯舒地爾及其代謝物KD025m1和KD025m2的AUC0-6hr數據。時間範圍：第1和2週期：用劑前 (0小時)，第1天用劑後1、2、3、4、5和6小時。對PK群體進行分析。在此處，「分析的數量」= 每個指定類別的具有可用資料的參與者。數據示於下表中。

【0182】 表29.藥動學 (PK) AUC0-6hr

		群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
分析的參與者總數		17	16	21
藥動學：貝魯舒地爾及其代謝物 (KD025m1 和 KD025m2) 從時間0到用劑後6小時的血漿濃度與時間曲線下面積 (AUC0-6hr) 幾何平均值 (幾何變異係數) 度量單位： 小時 * 奈克/毫升				
貝魯舒地爾：第1週期第1天	分析的數量	16名參與者	16名參與者	21名參與者
		8350 (60.3%)	4960 (108%)	11500 (97.3%)
貝魯舒地爾：第2週期第1天	分析的數量	16名參與者	14名參與者	16名參與者
		7090 (95.9%)	7190 (115%)	12000 (68.8%)
KD025m1：第1週期第1天	分析的數量	6名參與者	6名參與者	14名參與者
		140 (72.3%)	114 (60.8%)	216 (61.9%)
KD025m1：第2週期第1天	分析的數量	7名參與者	5名參與者	11名參與者

		群組1：貝魯舒地爾 200 mg QD	群組2：貝魯舒地爾 200 mg BID	群組3：貝魯舒地爾 400 mg QD
		123 (38.2%)	160 (31.3%)	178 (72.9%)
KD025m2：第1週期第1天	分析的數量	15名參與者	14名參與者	17名參與者
		565 (90.8%)	282 (125%)	1150 (97.1%)
KD025m2：第2週期第1天	分析的數量	15名參與者	13名參與者	16名參與者
		471 (145%)	513 (122%)	923 (144%)

實例2：貝魯舒地爾的II期隨機化研究

受試者合格性

【0183】 合格的受試者是同種異體造血細胞移植接受者，年齡 ≥ 12 歲，在接受了先前2至5個線的全身性治療之後有持續性cGVHD表現。需要受試者在篩選前2週接受穩定的皮質類固醇療法並且具有 ≥ 60 的Karnofsky或Lansky體力狀況量表得分。允許某些並行的免疫抑制藥物治療，因為藥物間相互作用是預料不到的。如果受試者具有其潛在惡性腫瘤復發；第1秒用力呼氣量（FEV1） $\leq 39\%$ 或NIH肺症狀得分為3；患上移植後淋巴增殖性疾病；肝轉胺酶（天門冬胺酸轉胺酶[AST]或丙胺酸轉胺酶[ALT]） $>$ 正常值上限的3倍；出於任何原因，總膽紅素 $>$ 正常值上限的1.5倍；或目前正在接受依魯替尼，則將他們排除。

研究設計和治療

【0184】 在第1週期第1天的14天內進行合格性篩選。向患有cGVHD的受試者口服投予由貝魯舒地爾 200 mg每天一次（組A）或200 mg每天兩次（組B）組成的治療（圖7）。按照cGVHD嚴重程度和先前依魯替尼暴露對隨機化進行分層（1：1）。在28天治療週期內連續投予貝魯舒地爾，直到cGVHD臨床顯著進展或不可接受的毒性為止。進展是使用器官特異性cGVHD反應評估定義的，如由2014年NIH cGVHD臨床試驗標準共識發展專案（2014 NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD）（稱為2014 NIH cGVHD共識標

準)所定義的。在服用貝魯舒地爾 ≥ 2 週之後，可以由研究人員酌情決定逐漸減少皮質類固醇療法。如果根據研究人員判斷沒有證據證明臨床受益，則在12個週期的貝魯舒地爾治療之後沒有實現反應的受試者應當退出。

研究終點

【0185】 主要終點是任何時間處的最佳ORR，其根據2014 NIH共識標準被定義為實現完全反應（CR）或部分反應（PR）的受試者的比例。所有反應由研究現場研究人員來評估。次要終點包括反應持續時間（DOR）、到反應所用的時間、LSS匯總得分的變化、無失效生存期（FFS）、皮質類固醇劑量減少和總生存期（OS）。DOR是從初始PR或CR直至文件記錄的cGVHD從最佳反應起的進展的時間、從初始反應到另外的系統cGVHD療法開始或死亡的時間。7天LSS匯總得分是基於開發人員的推薦計算的，並且與自基線的得分進行比較；改善 ≥ 7 分被認為是臨床上有意義的。FFS被定義為在開始貝魯舒地爾與增添新的cGVHD療法、復發或NRM之間的時間。通過不良事件（AE）和嚴重AE（SAE）評估來評價貝魯舒地爾的安全性。相對劑量強度（RDI）用作藥物耐受性的替代量度，並且被定義為實際劑量強度/計畫劑量強度，其中劑量強度被定義為在暴露持續時間內的累積劑量（mg/d）。實際劑量強度是指在暴露持續時間內接受的實際劑量的總和並且包括劑量減少和/或中斷。

統計分析

【0186】 樣本量基於主要功效終點（最佳ORR），計畫進行1次中期分析，並且目標ORR為55%。在目標樣本量為每治療組63名受試者並且估計10%的退出率的情況下，估計每個治療組具有約90%功效（power）產生ORR的95%信賴區間（CI），排除30%作為下邊界。基於與關鍵意見領導的磋商，30% ORR被認為在這個患有cGVHD且醫療需求未滿足的深度預治療群體中是臨床上有意義的。對於最佳ORR的主要終點，使用Hochberg程序進行多重性調節。使用改良的意

向性治療 (mITT) 群體 (被定義為接受了 ≥ 1 個劑貝魯舒地爾的隨機化受試者) 進行主要分析。在mITT群體中入組了126名受試者之後，計畫分別在約2、6和12個月時進行中期分析、主要分析和隨訪分析。在此，我們報告了來自12個月分析的資料。使用Clopper-Pearson區間 (精確) 方法計算CI。

結果

受試者特徵

【0187】 臨床研究總共入組了132名受試者。總的來說，各治療組的基線人口統計學和臨床特徵是可比較的 (表30)。在入組時，中位數受試者年齡為56歲 (範圍: 21-77)。從cGVHD診斷到入組的中位數時間為28個月 (範圍: 2-162)。在篩選時，基於2014 NIH共識標準，31%的受試者患有中度cGVHD，並且67%患有重度cGVHD；52%具有 ≥ 4 個器官受累。在基線處，36%的受試者的肺部受累，這些受試者中有38%具有2的NIH肺症狀得分。受試者先前用中位數為3個線的全身性治療進行治療。72%的受試者 (n = 79) 的cGVHD對其最後的線之全身性治療是難治性的，34% (n = 45) 先前接受了依魯替尼，29% (n = 38) 先前接受了盧梭替尼，並且72% (n = 95) 先前接受了 ≥ 3 個線的治療。基線中位數皮質類固醇劑量為每天0.2 mg/kg (範圍為0.03-1.07) 的潑尼松當量。基線平均皮質類固醇劑量為每天0.25 mg/kg (範圍為0.03-1.07) 的潑尼松當量。

【0188】 表30.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	貝魯舒地爾 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
年齡，中位數 (範圍)，y	53 (21-77)	57 (21-77)	56 (21-77)
男性	42 (64)	33 (50)	75 (57)
移植的適應症			
AML	28 (42)	25 (38)	53 (40)
ALL	7 (11)	12 (18)	19 (14)
MDS	8 (12)	5 (8)	13 (10)
CML	5 (8)	3 (5)	8 (6)
骨髓纖維化	3 (5)	2 (3)	5 (4)
CLL	2 (3)	2 (3)	4 (3)
非霍奇金氏淋巴瘤和DLBCL	3 (5)	4 (7)	7 (5)
其他	7 (11)	11 (17)	18 (14)
預處理強度			
骨髓破壞性	41 (62)	42 (64)	83 (63)

非骨髓破壞性	22 (33)	22 (33)	44 (33)
未知	3 (5)	2 (3)	5 (4)
幹細胞來源			
周邊血液	57 (86)	63 (96)	120 (91)
骨髓	6 (9)	3 (5)	9 (7)
臍帶血	0	0	0
未知	3 (5)	0	3 (2)
提供者/接受者的HLA配型			
相合	57 (86)	62 (94)	119 (90)
部分相合	8 (12)	3 (5)	11 (8)
未知	0	1 (2)	1 (1)
缺失	1 (2)	0	1 (1)
CMV陽性血清學狀況(提供者/接受者)			
+/+	23 (35)	16 (24)	39 (30)
i) +/-	3 (5)	8 (12)	11 (8)
ii) -/+	18 (27)	17 (26)	35 (27)
iii) -/-	13 (20)	16 (24)	29 (22)
1未知	3 (5)	3 (5)	6 (5)
未知/未知	5 (8)	6 (9)	11 (8)
缺失	1 (2)	0	1 (1)
iv) 從cGVHD診斷到入組的時間, 中位數(範圍), 月	25 (2-162)	30 (4-144)	29 (2-162)
NIH cGVHD嚴重程度*			
重度	46 (70)	43 (65)	89 (67)
中度	18 (27)	23 (35)	41 (31)
輕度	2 (3)	0	2 (2)
器官受累			
器官受累數量, 中位數(範圍)	4 (0-7)	4 (2-7)	4 (0-7)
≥4個器官受累	33 (50)	35 (53)	68 (52)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
關節/筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (74)
嘴	30 (46)	42 (64)	42 (64)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (24)
上胃腸道	13 (20)	10 (15)	23 (17)
下胃腸道	6 (9)	7 (11)	13 (10)
肝	9 (14)	4 (6)	13 (10)
基線整體嚴重程度評級			
0	1 (2)	0	1 (1)
1	0	0	0
2	2 (3)	1 (2)	3 (2)
3	3 (5)	2 (3)	5 (4)
4	8 (12)	3 (5)	11 (8)
5	6 (9)	8 (12)	14 (11)
6	12 (18)	14 (21)	26 (20)
7	11 (17)	20 (30)	31 (24)
8	19 (29)	14 (21)	33 (25)
9	4 (6)	3 (5)	7 (5)
10	0	1 (2)	1 (1)
中位數Karnofsky體力狀況			
60-70	10 (15)	19 (29)	29 (22)
80-90	52 (79)	43 (65)	95 (72)
100	4 (6)	4 (6)	8 (6)

先前療法特徵			
中位數先前LOT, n	3	4	3
2個先前LOT	23 (35)	14 (21)	37 (28)
3個先前LOT	13 (20)	17 (26)	30 (23)
4個先前LOT	15 (23)	14 (21)	29 (22)
5個先前LOT	14 (21)	19 (29)	33 (25)
≥ 6個先前LOT	1 (2)	2 (3)	3 (2)
對先前LOT是難治性的	44 (79)	35 (65)	79 (72)
先前的系統cGVHD療法類型			
CS (潑尼松)	65 (99)	65 (99)	130 (99)
他克莫司	40 (61)	42 (64)	82 (62)
ECP	31 (47)	32 (49)	63 (48)
西羅莫司	29 (44)	33 (50)	62 (47)
依魯替尼	22 (33)	23 (35)	45 (34)
盧梭替尼	20 (30)	18 (27)	38 (29)
MMF	18 (27)	15 (23)	33 (25)
利妥昔單抗	15 (23)	13 (20)	28 (21)
MTX	3 (5)	3 (5)	6 (5)
環孢菌素	4 (6)	3 (5)	5 (4)
伊馬替尼	3 (5)	1 (2)	4 (3)
伊沙佐米	0	1 (2)	1 (1)
奧法木單抗	0	1 (2)	1 (1)
伴隨的系統cGVHD療法類型†			
CS	65 (99)	66 (100)	131 (99)
CNI	24 (36)	25 (38)	49 (37)
ECP	17 (26)	22 (33)	39 (30)
西羅莫司	17 (26)	18 (27)	35 (27)
MMF	11 (17)	2 (3)	13 (10)
伊馬替尼	1 (2)	1 (2)	2 (2)
利妥昔單抗	1 (2)	0	1 (1)
盧梭替尼	1 (2)	0	1 (1)
其他系統cGVHD療法	9 (14)	13 (20)	22 (17)
入組時的潑尼松當量劑量, 中位數 (範圍), mg/kg/d	0.20 (0.03-0.95)	0.20 (0.03-1.07)	0.20 (0.03-1.07)

除非另有注釋，否則資料為n (%)。由於四捨五入，百分比相加可能不等於100%。

ALL, 急性淋巴細胞性白血病；AML, 急性骨髓性白血病；CLL, 慢性淋巴細胞性白血病；CML, 慢性骨髓性白血病；CMV, 巨細胞病毒；DLBCL, 彌漫性大B細胞淋巴瘤；GI, 胃腸；MDS, 骨髓增生異常症候群；MMF, 嗎替麥考酚酯；MTX, 甲胺蝶呤。

*疾病嚴重程度是使用NIH整體cGVHD嚴重程度評分確定的。

†在第1週期第1天時被分類為伴隨的系統cGVHD藥物治療。

【0189】 CONSORT圖(圖7)示出了受試者的安排。中位數治療持續時間為10個月(範圍:0.4-22.0),並且中位數隨訪為14個月(範圍:1-22)。44%的受試者已經接受≥12個月的治療。在資料分析時,37%的受試者繼續接受貝魯舒地爾。中止的原因包括:cGVHD進展(n=21)、自願退出(n=13)、AE(n=16)、醫師決定(n=11)、潛在惡性腫瘤進展(n=5)、由於潛在惡性腫瘤或疾病進

展而死亡 (n = 4)、其他 (n = 7) 以及不堅持服用研究藥物 (n = 3)。

功效

【0190】 貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的最佳ORR分別為74% (95% CI, 62-84) 和77% (95% CI, 65-87) (表6)。所有亞組中均觀察到高ORR (61%-85%) (圖8)。除非另有說明，否則各組的反應合併。無論先前的依魯替尼療法 (n = 46) 或盧梭替尼療法 (n = 38) 如何，貝魯舒地爾的功效都維持不變。用先前盧梭替尼療法的亞組的ORR為68% (95% CI, 51-83)。用先前依魯替尼療法的亞組的ORR (95% CI) 為74% (95% CI, 59-86)。

【0191】 表31. mITT群體內兩個組的功效終點

功效終點：	貝魯舒地爾， 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
ORR	49 (74)	51 (77)	100 (76)
95% CI	62-84	65-87	68-83
治療6個月內發生反應的ORR	47 (71)	48 (73)	95 (72)
95% CI	59-82	60-83	64-80
CR	2 (3)	1 (2)	3 (2)
PR	45 (68)	47 (71)	92 (70)
治療12個月內發生反應的ORR	49 (74)	50 (76)	99 (75)
95% CI	62-84	64-86	67-82
CR	4 (6)	2 (3)	6 (5)
PR	45 (68)	48 (73)	93 (71)
自基線的臨床顯著改善 (LSS) *			
總體	39 (59)	41 (62)	80 (61)
反應者，n/N (%)	34/49 (69)	36/51 (71)	70/100 (70)
無反應者，n/N (%)	5/17 (29)	5/15 (33)	10/32 (31)
6個月時的FFS (95% CI)，%	73 (61-83)	76 (63-84)	75 (66-81)
12個月時的FFS (95% CI)，%	57 (44-68)	56 (43-67)	56 (47-64)
與CS減少所成比例	42 (64)	44 (67)	86 (65)
自基線到最大減少的中位數CS減少，%	38	50	50
CS劑量自基線的平均變化，%			
總體	-43	-48	-45
反應者	-49	-58	-54
無反應者	-22	-10	-16
CS中止	13 (20)	15 (23)	28 (21)

除非另有注釋，否則資料為n (%)。*cGVHD症狀負荷的變化是使用LSS測量的。症狀負荷的臨床上有意義的改善被定義為LSS得分減少≥7分。

【0192】 評價所有受累器官的最佳ORR (包括CR)。在mITT群體中，器官特

異性分析證明了，皮膚的最佳ORR為37%，眼的最佳ORR為42%，嘴的最佳ORR為55%，肝的最佳ORR為39%，肺的最佳ORR為26%，關節/筋膜的Best ORR為71%，上胃腸（GI）道的最佳ORR為52%，下胃腸道的最佳ORR為69%，並且食道的最佳ORR為45%（圖9；表32）。總的來說，7名患者的所有受影響的器官都實現了CR。在具有肺反應的12名受試者中，3名受試者基於FEV1的歸一化（中位數增加23%；範圍：18-25）被評分為CR，另有3名受試者基於在沒有肺功能測試的情況下NIH肺症狀得分從1降低至0被評分為CR。另有六名受試者具有PR，其FEV1增加 $\geq 10\%$ （所有實現PR的受試者的中位數增加10%；範圍：0-15）或在肺功能測試不可用時NIH肺症狀得分降低1分。在具有皮膚反應的41名受試者中，11名受試者的硬化特徵減少，15名受試者的體表面積受累減少，並且13名受試者的體表面積受累和硬化特徵有所改善。根據研究人員的臨床評估，而不是根據2014 NIH共識標準，兩名受試者具有皮膚反應。

【0193】 表32.按劑量和器官系統劃分的ORR匯總

器官系統，n (%)	貝魯舒地爾， 200 mg QD (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg BID (n = 66)	總計 (N = 132)
關節及筋膜	51 (77)	49 (74)	100 (76)
CR	10 (20)	10 (20)	20 (20)
PR	28 (55)	23 (47)	51 (51)
ORR	38 (75)	33 (67)	71 (71)
下胃腸道	6 (9)	7 (11)	13 (10)
CR	4 (67)	4 (57)	8 (62)
PR	0	1 (14)	1 (8)
ORR	4 (67)	5 (71)	9 (69)
嘴	30 (45)	42 (64)	72 (55)
CR	15 (50)	17 (41)	32 (44)
PR	1 (3)	7 (17)	8 (11)
ORR	16 (53)	24 (57)	40 (56)
上胃腸道	13 (20)	10 (15)	23 (17)
CR	7 (54)	4 (40)	11 (48)
PR	1 (8)	0	1 (4)
ORR	8 (62)	4 (40)	12 (52)
食道	19 (29)	12 (18)	31 (23)
CR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
PR	0	0	0
ORR	9 (47)	5 (42)	14 (45)
眼	48 (73)	49 (74)	97 (73)
CR	8 (17)	6 (12)	14 (14)
PR	8 (17)	19 (39)	27 (28)
ORR	16 (33)	25 (51)	41 (42)
肝	9 (14)	4 (6)	13 (10)

CR	2 (22)	2 (50)	4 (31)
PR	1 (11)	0	1 (8)
ORR	3 (33)	2 (50)	5 (39)
皮膚	55 (83)	55 (83)	110 (83)
CR	8 (15)	10 (18)	18 (16)
PR	10 (18)	13 (24)	23 (21)
ORR	18 (33)	23 (42)	41 (37)
肺	24 (36)	23 (35)	47 (36)
CR	4 (17)	2 (9)	6 (13)
PR	3 (13)	3 (13)	6 (13)
ORR	7 (29)	5 (22)	12 (26)

BID，一天兩次；CR，完全反應；GI，胃腸；ORR，總反應率；PR，部分反應；QD，每天。

【0194】 到反應所用的總體中位數時間為5週（範圍：4-66）（圖10A）。91%的反應是在治療的6個月內發生的，並且在治療的6至12個月之後才看到其餘9%的反應。59%的反應者維持反應持續 ≥ 20 週。在反應者群體中，中位數DOR為54週。在6和12個月時的總FFS率分別為75%（95% CI, 66-81）和56%（95% CI, 47-64）（圖10B）。總的來說，觀察到的非復發死亡率（NRM）（7%）和復發率（3%）低。最常見的失效事件是開始新的系統cGVHD療法（38%）。2年期OS率為89%（95% CI, 82-93）（圖10C）。

【0195】 在用貝魯舒地爾治療期間，65%的受試者減少了其皮質類固醇劑量。在mITT群體中，平均皮質類固醇劑量減少了45%，並且在反應者中，平均皮質類固醇劑量減少54%。21%的受試者中止了皮質類固醇療法。另外，那些受試者中有22%成功地中止了鈣調磷酸酶抑制劑（CNI）療法，並且20%和21%的受試者分別中止了西羅莫司和嗎替麥考酚酯。

【0196】 分別在ITT群體的59%和62%中觀察到在貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的情況下7天LSS匯總得分自基線的臨床上有意義的改善（減少 ≥ 7 分）。在貝魯舒地爾 200 mg每天一次和200 mg每天兩次的組中，觀察到反應者中分別有69%和71%出現這種改善，以及在無反應者中分別有29%和33%出現這種改善。

安全性

【0197】 貝魯舒地爾是耐受良好的，並且中位數RDI為99.7%。81%的受試者

接受的RDI > 95%。AE與在接受皮質類固醇療法和其他免疫抑制療法（IST）的患有cGVHD的患者中所預期的AE一致（表8）。38%的受試者具有≥ 1個SAE；最常見的是肺炎（7%）。最常見（≥ 5%）的3級或4級AE是肺炎（8%）、高血壓（6%）和高血糖症（5%）。24%的受試者的肝功能測試（LFT）升高；在基線處，5%的受試者的g-麩胺醯轉移酶（GGT）升高，5%的受試者的AST升高，3%的受試者的ALT升高，3%的受試者的LFT升高，並且1%的受試者的膽紅素增多。最常見的肝相關AE是GGT升高（12%）。在中止治療的83名受試者中，28名（21%）由於總體AE而中止，16名（12%）由於可能藥物相關的AE而中止，5名（4%）由於潛在惡性疾病進展而中止，並且21名（16%）由於cGVHD進展而中止。十四名受試者在研究期間死亡，2名由於可能與貝魯舒地爾相關的多器官衰竭和感染而死亡，2名由於心臟驟停而死亡，2名由於呼吸衰竭而死亡，1名由於肺活檢所致的胸腔積血而死亡，1名由於急性髓性白血病復發而死亡，並且6名在長期隨訪（LTFU）（最後一劑後> 28天）期間死亡。3%的受試者中報告了≥ 3級的貧血，2%的受試者中報告了中性粒細胞減少症，並且2%的受試者中報告了血小板減少症。有1例需要治療的艾斯坦氏-巴爾氏病毒血症（Epstein-Barr viremia）病例和1例巨細胞病毒（CMV）再活化病例；這兩個病例都與貝魯舒地爾治療無關。

【0198】 表33.安全性概述

AE	貝魯舒地爾， 200 mg，每天一次 (n = 66)	貝魯舒地爾， 200 mg，每天兩次 (n = 66)	總計 (N = 132)
任何AE	65 (99)	66 (100)	131 (99)
≥ 3級AE	37 (56)	34 (52)	71 (54)
藥物相關AE	49 (74)	40 (61)	89 (67)
SAE	27 (41)	23 (35)	50 (38)
死亡*	8 (12)	6 (9)	14 (11)
藥物相關SAE	5 (8)	2 (3)	7 (5)
≥ 20%的受試者中的所有分級（總體）			
疲勞	30 (46)	20 (30)	50 (38)
腹瀉	23 (35)	21 (32)	44 (33)
噁心	23 (35)	18 (27)	41 (31)
咳嗽	20 (30)	17 (26)	37 (28)
上呼吸道感染	17 (26)	18 (27)	35 (27)
呼吸困難	21 (32)	12 (18)	33 (25)
頭痛	13 (20)	18 (27)	31 (24)

周邊性水腫	17 (26)	13 (20)	30 (23)
嘔吐	18 (27)	10 (15)	28 (21)
肌肉痙攣	13 (20)	13 (20)	26 (20)
任一組中的 $\geq 5\%$ 中 ≥ 3 級			
肺炎	6 (9)	4 (6)	10 (8)
高血壓	4 (6)	4 (6)	8 (6)
高血糖症	3 (5)	3 (5)	6 (5)
肝相關AE	12 (18)	19 (29)	31 (24)
GGT升高	6 (9)	10 (15)	16 (12)
AST升高	5 (8)	8 (12)	13 (10)
ALT升高	4 (6)	7 (11)	11 (8)
血鹼性磷酸酶升高	4 (6)	6 (9)	10 (8)
低白蛋白血症	2 (3)	2 (3)	4 (3)
轉胺酶升高	1 (2)	1 (2)	2 (2)
結合膽紅素增多	1 (2)	0	1 (1)
LFT升高	1 (2)	0	1 (1)

所有資料均為n (%)。*六名受試者在長期隨訪 (LTFU) (在最後一劑後> 28天) 期間死亡。

【0199】 本實例2的研究證明了貝魯舒地爾療法對患有類固醇難治性 (SR) cGVHD的患者的有前景的功效和有利的安全性概況。分別在200-mg每天一次治療組和200-mg每天兩次治療組中，由在中位數為3個線的先前全身性治療之後被治療的具有多器官受累和纖維化表現的患有重度cGVHD的受試者組成的研究群體實現74%和77%的最佳ORR。

【0200】 無論對先前治療的反應、cGVHD的嚴重程度和器官受累數量如何，對貝魯舒地爾的反應是持續的且臨床上有意義的。所有器官中均觀察到反應，這是臨床上有意義的，因為難以治療的器官 (如肺和肝) 以及具有纖維化表現的器官 (如皮膚) 中實現了CR和PR。cGVHD嚴重損害生活品質，尤其是對具有纖維化多器官受累的患者，治療這些患者可能具有挑戰性。觀察到CR和PR以及LSS改善、相互作用受限和缺乏藥物毒性都是有前景的結果，這些結果證明了貝魯舒地爾治療可能有潛力改善總體患者康樂。七名患者的所有受影響的器官都實現了CR。在cGVHD中，在所有受影響的器官中可能難以實現CR，因為在若干器官 (最值得注意的是眼和肺) 中會發生不可逆的變化。貝魯舒地爾療法的臨床受益和耐受性證明了有潛力停止在臨床實踐中看到的針對cGVHD的療法的預期迴圈。在12個月分析時，59%的反應者持續反應 ≥ 20 週。在12個月分析時，在反應者中，中位數DOR為54週。

【0201】 在易受由免疫抑制療法（IST）所致的AE和感染的影響的患者群體中，貝魯舒地爾是耐受良好的，從而允許大多數受試者繼續堅持療法以獲得臨床上有意義的結果以及生活品質的改善，這可以通過繼續治療進行維持。僅12%的受試者由於可能的藥物相關AE而中止了貝魯舒地爾。中位數治療持續時間為10個月（範圍：0.4-22.0），並且在此時間點之後，37%的受試者繼續接受貝魯舒地爾。AE是可管理的，並且很少的 ≥ 3 級SAE可歸因於貝魯舒地爾。兩個治療組之間的SAE率是可比較的。許多目前的cGVHD治療選項是免疫抑制性的，並且因此增加了感染的風險並且可能引起血液學毒性，包括白血球減少症、貧血和血小板減少症。 $< 4\%$ 的受試者中存在 ≥ 3 級血細胞減少症，並且僅有一例與貝魯舒地爾治療無關的巨細胞病毒（CMV）再活化的報告。血細胞減少症和CMV感染呈現為cGVHD和cGVHD治療的嚴重併發症；因此，低的 ≥ 3 級血細胞減少症比率和CMV感染率是貝魯舒地爾的安全性概況的有前景的特徵。

【0202】 在本研究中，所有受試者都接受了貝魯舒地爾。要求隨機化到最佳可用療法不被認為是合適的，因為受試者先前在 ≥ 2 個線的全身性治療後有進展，其中反應率是歷史最低的。實際上，此研究中的受試者在入組之前已經嘗試了中位數為三個線的針對cGVHD的最佳可用治療，其中除其他藥劑外尤其使用了ECP（48%）、依魯替尼（34%）、盧梭替尼（29%）和利妥昔單抗（21%）。在對其最後一個線的治疗是難治性的受試者中，最佳ORR是75%。

【0203】 基於在這項研究中觀察到的相似的功效和安全性，每天200 mg是治療SR cGVHD的優選劑量。儘管每天兩次200 mg劑量在某些器官（如皮膚）中顯示出更高的反應，並且AE略少，但與每天200 mg劑量相比的差異不被認為是顯著的。

實例3：在用貝魯舒地爾治療的受試者中肺特異性反應的組合分析

方法. 受試者和研究設計

【0204】 入組實例1和2中所述的臨床研究的受試者作為組合分析的群體。

【0205】 BOS患者被鑒定為：1) 第1秒用力呼氣量占預計值% (% FEV1) 為 $\geq 79\%$ ，並且2) 臨床醫生將肺部疾病歸因於cGVHD。如果受試者的%FEV1 $< 40\%$ 或NIH肺症狀得分為3，則將其從實例2的研究中排除。

【0206】 在實例1中，對懷疑有已知肺部受累的患者在基線和每個週期的第1天進行肺功能評估。在實例2中，在基線時和在反應評估時（第2至5週期的第1天，然後在其後每隔一個週期的第1天）進行肺功能評估。

【0207】 根據2014 NIH共識標準對cGVHD的嚴重程度進行分級。(Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW等人 National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3): 389-401 e381)。治療反應是使用器官特異性cGVHD反應評估來定義的，如由2014 NIH共識標準所定義。(Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M等人 Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6): 984-999)。根據這些標準，肺部的完全反應 (CR) 被定義為先前受累後正常的%FEV1，或在不存在PFT的情況下先前受累後NIH肺症狀得分為0。肺部的部分反應 (PR) 被定義為FEV1占預測絕對值%增加了10%，或在不存在PFT的情況下NIH肺症狀得分降低1分或更多分。肺部疾病的進展被定義為FEV1占預測絕對值%降低了10%，或在不存在PFT的情況下NIH肺症狀得分增加1分或更多分，0到1分除外。

【0208】 鑒於ROCK2抑制可能同時解決BOS的炎症和纖維化生理的獨特機制，本實例的分析評價了貝魯舒地爾對BOS受試者的治療效果。(Kitko CL, White ES, Baird K. Fibrotic and sclerotic manifestations of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(1 Suppl): S46-52)。此外，分析了多種肺

特異性指標，以便更好地表徵肺功能和患者症狀的縱向變化。

統計分析

【0209】 描述性地報告了基線特徵。進行單變數和多變數邏輯回歸分析以研究與NIH肺反應相關的臨床因素（列於表1）。進行相關性分析以評估肺反應指標之間的相關性。所有檢定是雙側的，顯著性水準為0.05。所有分析均使用SAS 9.3（SAS Institute Inc.，北卡羅來納州凱裡）和R v3.5.2（CRAN項目）進行。

結果. 受試者特徵

【0210】 從實例1和2中所述的臨床研究中鑒定出總共66名BOS受試者。六名受試者因未進行基線後的後續肺功能測試評價而被排除在本分析之外，一名受試者被重新分類為未患有BOS。在59名可評價的受試者中，17名（29%）入組實例1中所述的研究，42名（71%）入組實例2中所述的研究。貝魯舒地爾的劑量為每天200 mg（n = 27，46%）、每天兩次200 mg（n = 23，39%）或每天400 mg（n = 9，15%）。

【0211】 基線人口統計學和臨床特徵示於表34中。入組時的中位數年齡為42.5歲（範圍，26-77）。同種異體HCT主要通過骨髓破壞性調理（n = 44，75%）和來自HLA相合提供者（n = 53，90%）的周邊血液幹細胞（n = 54，92%）進行。從cGVHD診斷到入組的中位數時間為22個月（範圍：1-161）。入組時的NIH cGVHD整體嚴重程度得分為中度（n = 11，19%）或重度（n = 48，81%）。大多數受試者（n = 39，66%）在入組時有至少4個器官被累及。先前線的全身性治療的數量中位數為3（範圍，1-6）。對入組之前線的全身性治療的總cGVHD反應是部分反應（n = 12，20%）、疾病穩定（n = 25，42%）、疾病進展（n = 12，20%）或未知（n = 10，17%）。試驗中接受的貝魯舒地爾療法的中位數週期數為14（範圍，1-57）。在分析時，有16名受試者仍在接受療法。停用貝魯舒地爾的原因包括：cGVHD進展（n = 18），不良事件（n = 8），潛在疾病復發（n = 6），

受試者退出 (n=4)，醫生決定 (n=4)，不依從 (n=2)，和死亡 (n=1)。三十一名受試者 (53%) 在治療時經歷了至少1次呼吸道感染 (任何分級)，其中11名受試者經歷了³2次發作。這些感染歸類為上呼吸道感染 (n = 33) 或肺炎 (n = 13)。十一名受試者經歷了³3級呼吸道感染，其中6例中斷或停用了貝魯舒地爾治療。生存者的中位隨訪時間為27個月 (範圍, 1.8-55)，2年總生存率為82% (95% CI : 70, 90)。

【0212】 表34.基線人口統計學和臨床特徵

特徵	值
受試者數量	59
年齡，中位數 (範圍)，y	49 (26-77)
性別，n (%)	
男性	33 (56)
女性	26 (44)
提供者/接受者的HLA相合，n (%)	
相合	53 (90)
部分相合	6 (10)
預處理強度，n (%)	
清髓性	44 (75)
非清髓性	13 (22)
未知	2 (3)
幹細胞來源，n (%)	
周邊血液	54 (92)
骨髓	4 (7)
未知	1 (1)
從cGVHD到入組的中位數時間 (範圍)，m	22 (1-161)
臨床試驗入組，n (%)	
KD025-208	17 (29)
KD025-213	42 (71)
貝魯舒地爾劑量，n (%)	
200 mg，每天一次	27 (46)
200 mg，每天兩次	23 (39)
400 mg，每天一次	9 (15)
NIH cGVHD整體嚴重程度，n (%)	
中度	11 (19)
重度	48 (81)
累及的器官數量，n (%)	
< 4	20 (34)
≥ 4	39 (66)
先前線的治療的中位數 (範圍)，n	3 (1-6)
對入組前最後一次全身性治療的反應，n (%)	
部分反應	12 (20)
疾病穩定	25 (42)
疾病進展	12 (20)
未知	10 (17)
貝魯舒地爾療法的中位數週期數 (範圍)，n	14 (1-57)

基線時NIH肺得分，n (%)	
1 (FEV1 60-79%)	30 (51)
2 (FEV1 40-59%)	23 (39)
3 (FEV1 < 40%)	6 (10)

縮寫：cGVHD：慢性移植抗宿主病；FEV1：第1秒用力呼氣量；m：月；n：數量；NIH：美國國立衛生研究院；y：歲；

根據NIH標準得出的BOS反應

【0213】 表35.肺部指標的定義

指標	定義	分類測量
最佳NIH反應	由2014 NIH反應標準（在不存在PFT的情況下使用%FEV1或NIH症狀得分）得出的最佳反應	<ul style="list-style-type: none"> • 完全反應（CR） • 部分反應（PR） • 無反應（NR）
由PFT得出的最佳NIH反應	由2014 NIH反應標準（僅使用%FEV1定義）得出的最佳反應	<ul style="list-style-type: none"> • 完全反應（CR） • 部分反應（PR） • 無反應（NR）
最佳NIH肺得分	達到最佳NIH肺得分，由2014 NIH標準所定義	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3
最佳NIH肺症狀得分	達到最佳NIH肺症狀得分，由2014 NIH標準所定義	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3
最佳%FEV1反應	與基線相比，%FEV1的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10% • 1-<10% • ≤ 0%
以L計的FEV1的最佳改善%	與基線相比，FEV1（L）的最佳相對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10% • 1-<10% • ≤ 0% • 未知
以mL計的最佳改善	與基線相比，FEV1（mL）的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 200 • 1-200 • ≤ 0 • 未知
最佳改善Lee肺得分	與基線相比，Lee肺症狀得分的最佳絕對改善	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 下降20分 • 下降10-15分 • 下降5分 • 無變化或增加

【0214】 入組時，BOS患者的第1秒用力呼氣量占預計值%（%FEV1）為£79%，並且臨床醫生將肺部疾病歸因於cGVHD。入組時的NIH cGVHD肺得分為1（n = 30，59%）、2（n = 23，39%）或3（n = 6，10%）。根據NIH反應標準，肺cGVHD的最佳ORR為32%（PR 17%，CR 15%），如圖17所示。到首次NIH肺反應所用

的中位數時間為5個週期（範圍3-39），而到最佳NIH肺反應所用的中位數時間為7個週期（範圍3-41）。在19位反應者中，有3位受試者符合NIH肺進展標準（中位數為4個週期；範圍為3-7），之後滿足反應標準（中位數為11個週期；範圍為4-21）。實例2中描述的試驗旨在允許受試者繼續療法，直到發生臨床上有意義的進展，從而允許繼續投予貝魯舒地爾。

【0215】 NIH反應標準基於%FEV1，或在不存在PFT的情況下基於NIH肺症狀得分。通過對12名受試者（63%）僅測量%FEV1來定義NIH肺反應。在不存在%FEV1的情況下，NIH症狀得分用於定義5名受試者（26%）中的NIH反應。在2名受試者中，NIH反應從PR（根據%FEV1）升級至CR（基於NIH症狀得分）。當僅用PFT評價NIH反應時，肺cGVHD的最佳ORR為24%（PR 14%，CR 10%）。

根據對FEV1的評價得出的BOS反應

【0216】 在研究中收集的所有%FEV1評價的跡線示於圖16中。%FEV1相對於基線的最佳變化示於圖12中。在用貝魯舒地爾治療時，二十三名受試者（39%）經歷了%FEV1相對於基線³ 5%的絕對改善，以及13名受試者（22%）經歷了%FEV1相對於基線³ 10%的絕對改善。無論基線NIH肺得分（得分1（n = 17，57%）；得分2（n = 3，13%）；得分3（n = 3，50%））如何，在受試者中觀察到%FEV1相對於基線³ 5%的最佳絕對改善。分別在84%的反應者（根據NIH標準）和18%的無反應者中觀察到%FEV1相對於基線³ 5%的絕對改善。根據NIH標準（根據定義），%FEV1的絕對改善值為³ 10%的所有13名受試者為反應者。對於%FEV1有³ 5%最佳改善的受試者，在兩次連續的FEV1評價中23個反應中的14個保持。對於%FEV1有³ 10%最佳改善的受試者，在兩次連續的FEV1評價中13個反應中的9個保持。

【0217】 記錄僅入組實例2的研究的受試者的絕對FEV1測量值。在用貝魯舒地爾治療期間，十五名受試者（36%）經歷了FEV1相對於基線至少200 mL的改善。僅在基線肺得分為1（n = 10，41%）或2（n = 5，31%）的受試者中觀察到

這種改善。分別在66%的反應者(根據NIH標準)和19%的無反應者中觀察到FEV1相對於基線的200 mL改善。在兩次連續的FEV1評價中，這15個反應中有9個得以保持。

Lee肺症狀量表得分

【0218】 肺之LSS得分相對於基線的最佳變化示於圖13中。根據用於LSS的方法，我們鑒定出10分差異（相對於基線得分的標準差的一半）作為該資料集中的臨床上有意義的器官特異性變化。（Lee S等人 Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(8): 444-452；Teh C等人 Reliability and Validity of the Modified 7-Day Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3): 562-567.）四十名受試者（68%）在LSS肺得分方面經歷了臨床上有意義的改善（降低10分）。不論基線NIH肺得分如何（得分1（n = 20，66%）；得分2（n = 14，61%）；得分3（n = 6，100%）），在受試者中觀察到臨床上有意義的改善。分別在68%的反應者（根據NIH標準）和68%的無反應者中觀察到臨床上有意義的改善。

亞組和反應預測因子分析

【0219】 在反應與基線NIH肺得分之間存在相關性。最佳ORR是：對於基線NIH肺得分1為50%(PR 23%，CR 27%)，對於基線NIH肺得分2為17%(PR 13%，CR 4%)，以及對於NIH肺得分3為0%（表36）。

【0220】 表36.根據基線時的肺得分，肺特異性NIH反應。

基線時的NIH肺得分	受試者數量	PR率	CR率	最佳ORR
1	30	23% (30個中的7個)	27% (30個中的8個)	50% (30個中的15個)
2	23	13% (23個中的3個)	4% (23個中的1個)	17% (23個中的4個)
3	6	0% (6個中的0個)	0% (6個中的0個)	0% (6個中的0個)
總計		17% (59個中的10個)	15% (59個中的9個)	32% (59個中的19個)

縮寫：CR：完全反應；NIH：美國國立衛生研究院；ORR：總反應率；PR：部分反應

【0221】 根據NIH標準，進行邏輯回歸分析以鑒定與肺特異性反應相關的臨床因素（表37）。單變數分析鑒定出男性、較低的基線NIH cGVHD肺得分和在貝魯舒地爾之前對最後一次治療的總cGvHD PR為反應的預測因子。這些變數在多變數分析中仍然很重要（男性，OR 14.07， $p=0.0037$ ；NIH肺得分1，OR 5.65， $p=0.028$ ；對先前線的治療的PR，OR 7.89， $p=0.024$ ）。

【0222】 表37.對NIH肺反應的預測因子的邏輯回歸分析

		單變數			多變數				
		OR	95% CI		p值	OR	95% CI	p值	
貝魯舒地爾劑量	200 mg QD與 200 mg BID	1.67	0.49	5.62	0.41				
	400 mg QD與 200 mg BID	1.42	0.27	7.52	0.68				
年齡	< 50與≥ 50	0.90	0.30	2.69	0.85				
性別	男性與女性	7.22	1.81	28.8	0.005	14.07	2.36	83.70	0.0037
HLA提供者相合	部分相合與 相合	2.31	0.42	12.7	0.34				
對最後一次全身 性治療的反應	PR與無PR	4.36	1.11	17.2	0.036	7.89	1.31	47.71	0.024
預處理強度	MAC與NMA	3.14	0.62	16.0	0.17				
入組時的NIH嚴重 程度	中度與重度	3.23	0.84	12.40	0.088	2.80	0.50	15.79	0.24
入組時累及的器 官數量	≥ 4與< 4	1.68	0.50	5.61	0.4				
入組時的NIH肺得 分	1與2	4.33	1.32	16.6	0.023				
	3與2	0.33	0.002	3.85	0.5				
入組時的NIH肺得 分	1與（2或3）	5.67	1.63	19.70	0.006	5.65	1.35	29.60	0.028
從cGVHD到入組 的時間 以月計	< 24與≥ 24	0.73	0.24	2.19	0.57				
	< 36與≥ 36	1.35	0.44	4.13	0.6				

縮寫：BID：每天兩次；cGVHD：慢性移植抗宿主病；CI：信賴區間；HLA：人類白細胞抗原；MAC：骨髓破壞性調理；NIH：美國國立衛生研究院；NMA：非清髓性；OR：比優勢比；PR：部分反應；QD：每天一次

肺特異性反應指標之間的相關性

【0223】 研究了BOS反應的多個指標之間的相關性（NIH標準，NIH PFT反應標準，NIH肺症狀得分，FEV1絕對改善，LSS肺得分；定義提供於表35）。展現出59名患者中肺反應指標的最佳變化的熱圖示於圖14中。當檢查在NIH肺得分

(得分0-3)和NIH肺症狀得分(得分0-3)之間的關聯時,24對(41%)是一致的,35對(59%)是不一致的。在不一致的35對中,有32對的NIH肺症狀得分低於NIH肺得分。此外,LSS肺得分與其他指標無相關性。對於根據NIH標準得出的最佳肺反應,19個反應者中的12個(63.2%)和40個無反應者中的27個(67.5%) ($p=0.77$)的LSS肺得分至少降低了10分。對於%FEV1的最佳改善,23個中的14個(61%) ($\geq 5\%$ %FEV1)以及36個中的25個(69%) ($< 5\%$ %FEV1)示出LSS肺得分的臨床上有意義的改善 ($p=0.58$) (圖13)。

【0224】 為了進一步評估指標之間的相關性,匯總了治療時獲得的所有時間點的測量值。在NIH肺得分(基於%FEV1)與NIH症狀得分之間583個配對樣本中,285對(49%)一致,295對(51%)不一致。在不一致的對中,266對具有較低的NIH肺症狀得分,29對具有較高的NIH肺症狀得分(圖15A),表明NIH肺症狀得分在很大程度上高估了患有主要為次晚期疾病的受試者中的反應。如預期的,相比於與NIH肺症狀得分的相關性,以升計的FEV1與%FEV1和NIH肺得分的相關性更好(圖15G、圖15B和圖15D)。例如,NIH肺得分為0的配對樣本均不具有 < 2 L的FEV1,而NIH肺症狀得分為0的99個配對樣本中的31個具有 < 2 L的FEV1。總體上,LSS肺得分在很大程度上與NIH肺得分³¹和NIH肺症狀得分不相關(圖15E和圖15F)。%FEV1與LSS肺得分之間的大多數配對樣本都低於對角線(圖15D),並且在以升計的FEV1與LSS肺得分之間不存在相關性(圖15F)。

【0225】 在NIH肺得分(基於%FEV1)和NIH症狀得分之間觀察到的不一致表明,症狀得分在很大程度上高估了患有主要為次晚期疾病的患者中的PFT反應。此外,總體上,LSS肺得分在很大程度上與NIH肺得分³¹和NIH肺症狀得分不相關。

【0226】 在對實例1和2的研究進行的這項組合分析中,根據2014 NIH反應標準,在患有主要為次晚期疾病的群體中,貝魯舒地爾與BOS的最佳ORR 32%相關。反應率與NIH cGVHD肺得分成反比,對於基線肺得分為1的受試者,反應率

最高。對於基線肺得分為3的受試者，未觀察到任何反應。此外，在多變數分析中，較低的基線NIH cGVHD肺得分和對入組之的先前線的全身性治療的總cGVHD部分反應均與較高的器官特異性反應率相關。這突出了對處於疾病早期的患者啟動治療的重要性，因為越晚期的疾病可能具有不可逆的纖維化變化和肺破壞。在具有反應的受試者中，達到最佳反應的中位數時間為7個週期（範圍，3-41），這表明與cGVHD的炎症樣表現相比，BOS可能需要更長的治療時間才能實現反應。在治療時，FEV1測量值的跡線很少是線性的。如該分析中所述，在連續評價中僅實現了60%-70%的5%或10%絕對%FEV1改善。儘管如此，FEV1方面的反應表明，對於早期形式的BOS的一部分受試者，肺功能有臨床上有意義的改善。

【0227】 本分析未發現在主要為輕度或中度疾病中FEV1（%FEV1或以L計的FEV1）的測量值與症狀測量值（NIH症狀得分或LSS肺得分）之間的顯著相關性，因此提出了在評價治療反應時最好可以將有關此類指標的問題整合進來。第一症狀通常是BOS的晚期徵兆，可能直到肺功能出現更顯著的下降才會表現。因此，NIH反應標準在沒有FEV1測量的情況下使用NIH症狀得分可導致對反應的高估，尤其是在患有次晚期疾病的患者中如此。在該資料集中，使用NIH症狀得分定義或升級實現了NIH反應的19名受試者中的7名（37%）的臨床反應。此外，症狀得分的臨床意義可能取決於臨床環境。例如，在BOS中，症狀測量可能在患有更晚期疾病的患者（其中顯著FEV1反應的可能性較小）中承擔更多的權重。鑒於許多cGVHD資料集中規模有限或缺乏標準化隨訪，如何整合個體指標（PFT，症狀）和其他測量（功能評估、生物標記物）來完善BOS的反應標準仍然未知。

【0228】 本實例的資料表明，對於患有輕度至中度BOS（包括但不限於早期BOS）的受試者，貝魯舒地爾與肺特異性臨床反應相關。

實例4：該實例描述了一項III期研究，以評價口服貝魯舒地爾對雙側肺移植後患有慢性肺同種異體移植物功能障礙（CLAD）的成人參與者的功效

【0229】 本研究將評價在 ≥ 18 歲且雙側肺移植後至少1年的患有CLAD 1期或2期的男性或女性參與者中貝魯舒地爾治療的功效和安全性。

受試者合格性

【0230】 合格的患者是至少18歲的參與者，他們是雙側肺移植的接受者，並有進行性CLAD 1期和2期的證據（第1秒用力呼氣量（FEV₁）為移植後峰值的 $> 50\%$ 至 80% ），並伴隨使用阿奇黴素療法和免疫抑制的標準護理方案。

【0231】 入選標準。只有在符合以下所有標準的情況下，參與者才有資格被納入研究。參與者必須在簽署知情同意書時至少18歲。參與者類型和疾病特徵：參與者在篩選時雙側肺移植後 ≥ 1 年。參與者在篩選前9個月內被診斷為患有CLAD。在篩選和隨機化時，參與者呈現為患有CLAD 1期或2期：FEV₁為 $> 50\%$ 至 80% PTBL。參與者呈現為患有進行性CLAD。參與者願意按照中心協議繼續所有護理標準治療。參與者在診斷為CLAD後已接受至少6週阿奇黴素。參與者身體質量指數 $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ 。

【0232】 排除標準。如果符合以下任一標準，則將參與者排除在研究之外。醫學病症：FEV₁ \leq 移植後基線值的 50% （CLAD 3和4）。參與者入組其他臨床試驗。參與者不耐受貝魯舒地爾或其任何組分。任何可能影響肺功能測試能力的情況。可以由非CLAD原因解釋的肺功能下降。在隨機化之前的3年內被診斷為惡性腫瘤或對惡性腫瘤進行了治療，除了完全切除皮膚基底細胞癌或鱗狀細胞癌、原位惡性腫瘤或治癒性療法後的低危攝護腺癌。未經治療的症狀性胃食管反流病（GERD）。在室內空氣中 $< 88\%$ 的基線靜息氧飽和度或在靜息時使用補充氧。已知QT間期延長（ > 480 毫秒）。

【0233】 既往/伴隨療法。參與者已接受過除了阿奇黴素和護理標準免疫抑制劑之外的針對CLAD的療法。

【0234】 接受了任何研究藥物、或任何研究設備或程序或本研究的禁忌療法。參與者先前曾暴露於貝魯舒地爾。

【0235】 其他排除標準。對任何研究干預措施或其組分或藥物的敏感性，或者研究者認為禁忌參與研究的其他過敏。已知對阿奇黴素、紅黴素、任何大環內酯或酮內酯藥物具有過敏性的參與者被排除在研究之外。

研究設計和治療

【0236】 在26週的雙盲治療期期間，患者將接受貝魯舒地爾或安慰劑。參與者已接受過阿奇黴素治療，並將在護理標準免疫抑制療法之外還接受持續的阿奇黴素治療。這項研究將評估QD口服貝魯舒地爾200 mg（如果參與者服用強CYP3A誘導劑或質子幫浦抑制劑，則為200 mg BID）或安慰劑對肺功能下降的影響，如通過肺功能下降的參與者百分比所評估的。例如，與基線相比，肺功能下降可藉由在研究期間的FEV1改變來評估。

【0237】 該研究將由長達4週的篩選期、然後是26週的雙盲治療期組成。在26週的雙盲治療期完成後，所有研究參與者將參加口服貝魯舒地爾200 mg的OLE期（QD；或如果參與者服用強CYP3A誘導劑或質子幫浦抑制劑，則為BID），持續26週。

研究終點

【0238】 終點目標：證明貝魯舒地爾與安慰劑相比在雙側肺移植後的1期和2期CLAD進展中的功效，並評估貝魯舒地爾如何影響CLAD參與者的肺功能；證明貝魯舒地爾與安慰劑相比對在雙側肺移植後CLAD參與者中如通過FEV1測量的肺功能的功效，可以使用其他肺功能測量值，如用力肺活量（FVC）、肺總量（TLC），以及肺一氧化碳彌散量（DLCO）；評價貝魯舒地爾對CLAD進展（雙盲治療期期間，到CLAD進展所用的時間）的影響；評價貝魯舒地爾對患者報告結局（PRO）（如患者報告結局中從基線到第26週的變化）的影響；評估貝魯舒地爾在雙側肺移植後的CLAD參與者中的安全性（治療中出現的不良事件（TEAE）、特別關注的不良事件（AESI）和實驗室結果）。

【0239】 儘管出於清楚和理解的目的，已經通過說明和例子的方式詳細地描述了本發明，但是描述和例子不應被解釋為限制本發明的範圍。在此引用的所有專利和科學文獻的公開內容均以其全文通過引用併入本文。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無