



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119031914 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202380033867.4

(22) 申请日 2023.04.18

(30) 优先权数据

63/332,628 2022.04.19 US

63/389,444 2022.07.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/018952 2023.04.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/205153 EN 2023.10.26

(71) 申请人 卡德门企业有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 C·S·卡特勒 Z·M·德菲利普

H·T·金

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

权利要求书3页 说明书108页 附图25页

(54) 发明名称

贝鲁舒地尔用于治疗慢性肺同种异体移植
功能障碍

(57) 摘要

本公开文本总体上涉及通过施用贝鲁舒地尔对在肺移植后患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD)、在肺移植后患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 或在异基因造血干细胞移植后患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的患者的治疗。

1. 一种治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法, 所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的 2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基) -2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述CLAD包括闭塞性细支气管炎综合征 (BOS)。

3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述CLAD包括限制性同种异体移植综合征 (RAS)。

4. 根据权利要求1-2中任一项所述的方法, 其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

5. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述受试者患有轻度BOS。

6. 根据权利要求4所述的方法, 其中所述受试者患有中度BOS。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述CLAD为1期或2期。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中将所述贝鲁舒地尔以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用于所述受试者。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中将所述贝鲁舒地尔以每天200mg作为单剂量施用于所述受试者。

10. 根据权利要求8所述的方法, 其中将所述贝鲁舒地尔以两个剂量各200mg施用于所述受试者。

11. 一种治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法, 所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的 2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基) -2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

13. 一种治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法, 所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的 2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基) -2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔), 其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

14. 根据权利要求12-13中任一项所述的方法, 其中所述受试者患有轻度BOS。

15. 根据权利要求12-13中任一项所述的方法, 其中所述受试者患有中度BOS。

16. 根据权利要求13-15中任一项所述的方法, 其中将所述贝鲁舒地尔以28天周期进行施用。

17. 根据权利要求11-16中任一项所述的方法, 其中将所述贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每日400mg的剂量施用于所述受试者。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述剂量为每天200mg。

19. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述剂量为每天两次200mg。

20. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述剂量为每天400mg。

21. 根据权利要求11-20中任一项所述的方法, 其中所述受试者经历由NIH肺症状得分和肺功能测试中的至少一种定义的肺部的治疗反应。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述肺部的治疗反应仅由肺功能测试定义。

23. 根据权利要求21所述的方法, 其中所述肺部的治疗反应仅由NIH肺症状得分定义。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法, 其中所述肺部的治疗反应由%FEV1的测量值定义。

25. 根据权利要求24所述的方法, 其中在用贝鲁舒地尔治疗期间, 所述受试者经历了%

FEV1相对于基线的改善。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了% FEV1相对于基线 $\geq 5\%$ 的绝对改善。

27. 根据权利要求25-26中任一项所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了% FEV1相对于基线 $\geq 10\%$ 的绝对改善。

28. 根据权利要求24-27中任一项所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了FEV1相对于基线至少200mL的改善。

29. 根据权利要求24-28中任一项所述的方法,其中在基线和在从第2周期第1天开始每个周期的第1天评价FEV1。

30. 根据权利要求24-29中任一项所述的方法,其中所述改善在至少两次连续的FEV1评价内维持。

31. 根据权利要求21所述的方法,其中所述受试者经历由以下定义的肺部的治疗反应: 根据仅% FEV1的测量值得出的部分反应升级到根据NIH肺症状得分的测量值得出的完全反应。

32. 根据权利要求21或23所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗之前,所述受试者的基线NIH肺症状得分为1。

33. 根据权利要求21或23所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗之前,所述受试者的基线NIH肺症状得分为2。

34. 根据权利要求21或23所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗之前,所述受试者的基线NIH肺症状得分为3。

35. 根据权利要求21、23或32-34中任一项所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了NIH肺症状得分的改善。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了NIH肺症状得分为0。

37. 根据权利要求35所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了NIH肺症状得分为1。

38. 根据权利要求35所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了NIH肺症状得分为2。

39. 根据权利要求13-23或31-38中任一项所述的方法,其中所述受试者经历了由Lee症状量表肺得分定义的肺部的治疗反应。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中在用贝鲁舒地尔治疗期间,所述受试者经历了Lee症状量表肺分项得分从基线降低至少10分。

41. 根据权利要求13-23或31-40中任一项所述的方法,其中所述受试者患有慢性移植抗宿主病并且已经发生至少两个针对所述慢性移植抗宿主病的先前系统疗法线的失效。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述受试者已经发生两至五个针对所述慢性移植抗宿主病的先前系统疗法线的失效。

43. 根据权利要求41-42中任一项所述的方法,其中在贝鲁舒地尔之前,所述受试者经历了对所述移植抗宿主病的最后一次治疗的部分反应。

44. 根据权利要求41-43中任一项所述的方法,其中针对所述慢性移植物抗宿主病的先前系统疗法线已经中止。

45. 根据权利要求41-44中任一项所述的方法,其中所述先前系统疗法线选自泼尼松、他克莫司、ECP、西罗莫司、依鲁替尼、鲁索替尼、MMF、利妥昔单抗、MTX、环孢菌素、伊马替尼、伊沙佐米和奥法木单抗。

46. 根据权利要求41-45中任一项所述的方法,其中所述cGVHD是类固醇难治性 (SR) cGVHD。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的方法,其中所述受试者正在接受伴随的皮质类固醇疗法。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中在至少1个周期的贝鲁舒地尔治疗后,所述伴随的皮质类固醇疗法的剂量减少。

49. 根据权利要求47所述的方法,其中在至少1个周期的贝鲁舒地尔治疗之后,所述伴随的皮质类固醇疗法中止。

50. 根据权利要求11-23或31-49中任一项所述的方法,其中将所述贝鲁舒地尔以28天周期施用于有需要的受试者,并且其中周期数的范围为3至15。

51. 根据权利要求24-30中任一项所述的方法,其中将所述贝鲁舒地尔以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用。

52. 根据权利要求50-51中任一项所述的方法,其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述受试者患有轻度BOS。

54. 根据权利要求52所述的方法,其中所述受试者患有中度BOS。

55. 根据权利要求50所述的方法,其中所述周期数的范围为5至11。

56. 根据权利要求50或55所述的方法,其中所述周期数的范围为5至7。

57. 根据权利要求13-20中任一项所述的方法,其中所述异基因造血干细胞移植是通过清髓性预处理和来自HLA相合的供体的外周血干细胞进行的。

58. 根据权利要求1-58中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

贝鲁舒地尔用于治疗慢性肺同种异体移植功能障碍

技术领域

[0001] 本公开文本总体上涉及通过施用贝鲁舒地尔 (belumosudil) 对在肺移植或异基因造血干细胞移植后患有肺部障碍的患者的治疗,所述肺部障碍包括慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD)、限制性同种异体移植综合征 (RAS)、闭塞性细支气管炎综合征 (BOS)。

背景技术

[0002] 慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 有两种亚型:闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 和限制性同种异体移植综合征 (RAS)。CLAD是肺移植后发病和死亡的主要原因。CLAD是由气道 (BOS) 或肺实质 (RAS) 的炎性和纤维化变化引起的。CLAD的发病机制是由引起组织损伤和纤维化的免疫功能障碍和促纤维化途径激活共同驱使的。

[0003] 在肺移植后受体的治疗中的护理标准包括钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) (例如他克莫司或环孢菌素)、抗增殖剂 (细胞周期抑制剂例如麦考酚酯或硫唑嘌呤) 和低剂量类固醇 (例如泼尼松龙)。CLAD的管理一直是中心特定的且令人失望的,目前尚无批准的疗法。肺移植中心通常增加或修改基线免疫抑制方案,引入mTOR抑制剂 (mTORi) 代替CNI或抗增殖剂,增加类固醇剂量,引入抗胸腺细胞球蛋白,以及在一些情况下引入体外光分离置换术 (ECP) 或不太常见的阿仑妥珠单抗 (抗CD52)。基于表明以下的研究经常使用大环内酯类抗生素阿奇霉素:阿奇霉素可以稳定部分CLAD患者的肺功能,通常是支气管肺泡灌洗液 (BAL) 嗜中性粒细胞增多的患者。然而,在大多数患者中,CLAD对移植物功能进行性下降无反应。综上所述,这些证据凸显了迫切的未满足的需求以及研究新型疗法的紧迫性,所述新型疗法可以稳定CLAD患者的肺功能,从而潜在导致更好的总生存期。

[0004] 闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 是肺或异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后最严重的并发症之一;然而,在全身性自身免疫病中和在暴露于环境污染物后也可以观察到。肺移植后的BOS的特征在于移植肺的上皮下结构的炎症和小气道的失调修复;这导致纤维增生和上皮的异常再生,并导致瘢痕形成,从而导致气道变窄、气流受限,最后导致肺功能丧失 (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后后期死亡和发病的主要原因。大约40%-50%的接受肺移植的患者在移植后5年内诊断为患有BOS,并且在该诊断后中位生存期为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后的BOS是由以下造成的:供体免疫系统对小气道进行免疫攻击从而导致呼吸性细支气管的纤维化变窄和后续闭塞。(Williams KM.How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation.Blood 2017;129(4):448-455)。从历史上看,造血干细胞移植后BOS的治疗选择由标准cGVHD疗法组成,所述标准cGVHD疗法包括全身性皮质类固醇和免疫抑制剂,以期在发生不可逆损害之前干预疾病。在一项小型随机化双盲研究中,在造血干细胞移植后患有轻度/重度BOS的患者中,吸入布地奈德/福莫特罗相比于安慰剂可显著改善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)。一项评价吸入氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特的组合(FAM)以及短暂类固醇脉冲的II期试验表明,这种治疗方法可限制新发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)。类似地,其他免疫抑制或免疫调节治疗剂可以阻止疾病进展,但很少改善肺功能或症状。(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,对HSCT后BOS的新型治疗方法的需求仍然没有得到满足。

发明内容

[0006] 本公开文本提供了通过向有需要的受试者施用治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征的受试者的方法。

[0007] 本公开文本提供了通过向有需要的受试者施用治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD)的受试者的方法。

[0008] 本公开文本还提供了通过向有需要的受试者施用治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征的受试者的方法,其中所述受试者患有轻度至中度闭塞性细支气管炎综合征或早期闭塞性细支气管炎综合征。

[0009] 本公开文本另外提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍的受试者的方法,所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)。

[0010] 在一些实施方案中,慢性肺同种异体移植物功能障碍包括闭塞性细支气管炎综合征。在一些实施方案中,慢性肺同种异体移植物功能障碍包括限制性同种异体移植综合征。在一些实施方案中,受试者患有轻度闭塞性细支气管炎综合征。在一些实施方案中,受试者患有中度闭塞性细支气管炎综合征。

[0011] 在一些实施方案中,可以将贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,可以将贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg的剂量施用于受试者,其中将贝鲁舒地尔以28天周期施用,其中周期数的范围为3-15。在一些实施方案中,所述周期数大于3、4、5、10、15、20、25或30,或直到实现期望的反应为止。

[0012] 通过参考详细描述和实施例可以更全面理解本发明实施方案,详细描述和实施例旨在举例说明非限制性实施方案。

附图说明

[0013] 图1是描述了对贝鲁舒地尔的IIa期开放标签剂量探索研究的CONSORT流程图。

[0014] 图2是安全性群体中ORR亚组分析的森林图。亚组是基于基线评估定义的。

[0015] 图3A描述了反应者中器官系统的最佳个体反应。 n = 整体严重程度评级的反应者群体的数量和基线涉及的特定器官的数量。百分比是基于对应的 n 计算的。

[0016] 图3B是安全性群体中所有患者的反应和进展热图。在11名关节中有进展的患者中,七名患者的P-ROM减少仅一个单位。

[0017] 图4描述了贝鲁舒地尔反应者中到反应所用的时间。百分比是基于反应者群体的数量计算的。

[0018] 图5描述了反应者中选定器官的到反应所用的时间。百分比是基于反应者群体的数量计算的。

[0019] 图6A描述了在用贝鲁舒地尔治疗之后CD41 Treg百分比相较于Treg基线(调节性T细胞,全部)的变化。在C1D1(第1周期第1天)、C2D1(第2周期第1天)、C4D1(第4周期第1天)、C7D1(第7周期第1天)和治疗结束访视时收集给药前外周血样品。

[0020] 图6B描述了在用贝鲁舒地尔治疗之后CD41 Treg百分比相较于Treg基线(调节性T细胞反应者)的变化。在C1D1(第1周期第1天)、C2D1(第2周期第1天)、C4D1(第4周期第1天)、C7D1(第7周期第1天)和治疗结束访视时收集给药前外周血样品。

[0021] 图6C描述了在用贝鲁舒地尔治疗之后CD41 Treg百分比相较于Treg基线(调节性T细胞无反应者)的变化。在C1D1(第1周期第1天)、C2D1(第2周期第1天)、C4D1(第4周期第1天)、C7D1(第7周期第1天)和治疗结束访视时收集给药前外周血样品。

[0022] 图7是描述了对贝鲁舒地尔的II期随机化研究的CONSORT流程图。

[0023] 图8是ORR亚组分析(mITT)的森林图。在mITT群体中所分析的所有亚组中均观察到高ORR,并且不论先前治疗如何,功效都维持。入组之前cGVHD持续时间的50百分位为29个月。在开始针对cGVHD进行新的系统疗法时或之后进行的反应评估被排除在分析之外。

[0024] 图9描述了mITT群体中器官系统的ORR。mITT群体中器官特异性分析证明了皮肤、眼、嘴、肝、肺、关节/筋膜、上胃肠道、下胃肠道和食道中的ORR。在所有受影响的器官中都看

到CR。

[0025] 图10A描述了对不同剂量贝鲁舒地尔的反应的持久性。反应者群体中DOR的Kaplan-Meier图。DOR被定义为从反应直至文件记录的进展或开始另一个cGVHD系统治疗的时间;持久性数据不断成熟。

[0026] 图10B描述了对不同剂量贝鲁舒地尔的反应的持久性。mITT群体中估计FFS (包括失效原因)的Kaplan-Meier曲线。FFS被定义为不存在cGVHD治疗变化、NRM和恶性肿瘤复发。

[0027] 图10C描述了对不同剂量贝鲁舒地尔的反应的持久性。mITT群体中估计OS的Kaplan-Meier曲线。

[0028] 图11描述了实施例2的临床研究设计。

[0029] 图12描述了实施例3的59名受试者中FEV1占预测值百分比相对于基线的最佳变化。虚线分别表示5%和10%的绝对改善。基线NIH肺得分为1、2或3。每个条代表一名单独的受试者。

[0030] 图13描述了实施例3的59名受试者中肺的Lee症状量表 (LSS) 相对于基线的最佳变化。LSS肺得分 (白色) 根据基线NIH肺得分分组。10分的变化 (相对于基线得分的标准差的一半) 被视为具有临床意义。单独受试者的%FEV1相对于基线的相应最佳变化以黑色示出。

[0031] 图14是BOS中的疾病和症状的最佳反应指标的热图。示出了所有59名受试者的基线特征以及肺反应的多种指标的最佳改善。表35提供了指标的详细定义。图14中使用的缩写如下:cGVHD:慢性移植物抗宿主病;F:女性;FEV1:第1秒用力呼气量;M:男性;mod:中度;NIH:美国国立卫生研究院;NR:无反应;PD:疾病进展;PFT:肺功能测试;PR:部分反应;SD:疾病稳定;Sev:重度;Unk:未知。

[0032] 图15A至图15G描述了BOS中的疾病和症状的多个指标之间的相关性。对583个配对时间点的分析发现,在PFT评价 (%FEV1或以L计的FEV1) 与症状指标 (LSS肺分项得分或NIH肺症状得分) 之间缺乏显著关联。

[0033] 图16描述了在进行贝鲁舒地尔疗法时收集的所有FEV1占预计值%测量值的迹线。图形表示展示了实施例3的受试者的FEV1占预计值%测量值,这些受试者是以黑色示出的反应者 (根据NIH标准的PR或CR, n=19) 和以白色示出的非反应者 (n=40)。使用局部加权平滑 (LOESS技术) 生成反应者和非反应者的拟合线,以直观地呈现FEV1占预计值%与反应之间的关系随时间的变化。

[0034] 图17示出了根据NIH反应标准得出的实施例3的受试者的肺cGVHD的最佳ORR。

具体实施方式

定义

[0035] “闭塞性细支气管炎综合征 (BOS)”可在肺移植或造血干细胞移植 (HSCT) 后发生。HSCT后的BOS也称为肺cGVHD,肺cGVHD或累及肺的cGVHD。cGVHD的病理生理学可以分为三个阶段:由于组织损伤所致的早期炎症、适应性免疫系统失调、以及慢性炎症和异常组织修复伴有纤维化。BOS的诊断基于阻塞的发生 (以第1秒用力呼气量 [FEV1] 减少来衡量)、没有限制 (用力肺活量 [FVC] 或肺总量减少) 以及在计算机断层扫描中观察到不存在阴影 (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。特别是, FEV1 已被鉴定为 allo-HSCT 或肺移植后 BOS 的预后标记物 (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 后发生的 BOS 可以在不同的进展阶段被诊断出。已用于对 HSCT 后与 cGVHD 相关的 BOS 进行评分的 NIH 肺症状得分系统可用于鉴定和/或监测 BOS 状态和进展, 包括轻度 BOS、中度 BOS 和重度 BOS。术语“NIH 肺症状得分”或“NIH cGVHD 肺得分”是基于临床症状的范围为 0 至 3 的得分。得分 0 用于无症状, 得分 1 用于上楼梯时呼吸短促的症状, 得分 2 用于在平地上呼吸短促的症状, 并且得分 3 用于休息时或需要氧气时呼吸短促的症状。如本文所用, 术语“轻度 BOS”是指受试者的 NIH 肺症状得分为 1, 而术语“中度 BOS”是指受试者的 NIH 肺症状得分为 2。术语“重度 BOS”是指受试者的 NIH 肺症状得分为 3。

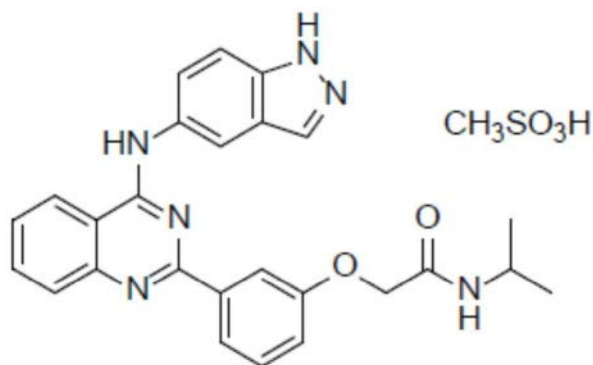
[0037] “早期阶段”BOS 包括轻度和中度 BOS 二者, 并且也可以称为“早期 BOS”。在一些实施方案中, 术语“早期 BOS”是指受试者的 NIH 肺症状得分为 1 或 2。在一些实施方案中, “重度 BOS”或“晚期阶段 BOS”是指受试者的 NIH 肺症状得分为 3。

[0038] 术语“异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)”也称为骨髓移植或干细胞移植或“异基因造血细胞移植 (allo-HCT)”, 是指其中将来自供体的造血细胞移植到非同卵孪生的受体体内的细胞移植。用于异基因移植的造血干细胞的来源可以是外周血干细胞 (PBSC) 或骨髓 (BM)。在一些情况下, 可以使用脐带血。供体和受体可以是人白细胞抗原 (HLA) 基因相合的, 如兄弟姐妹。供体和受体可以是仅半相合 (单倍体相合) 的父母和孩子。清髓性移植在移植自体或异基因造血干细胞之前使用非常高剂量的化学疗法或放射。非清髓性移植或降低强度的移植允许患者在移植异基因造血干细胞之前经历较不强烈的化学疗法。

[0039] 贝鲁舒地尔是一种口服的选择性 rho 相关含卷曲螺旋蛋白激酶 2 (ROCK2) 抑制剂。ROCK2 抑制作用于失调的适应性免疫系统和由于异常组织修复而发生的纤维化。(Zanin-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 (47): 16814-16819. Flynn R, Paz K, Du J, Reichenbach DK, Taylor PA, Panoskaltsis-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, 术语“贝鲁舒地尔”旨在包括 2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基) -2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺及其任何药学上可接受的盐。贝鲁舒地尔, 也称为 KD025, 在美国以 REZUROCK™ 销售, 用于治疗在至少两个先前系统疗法线失效后的慢性 GVHD 患者。REZUROCK™ 的活性药物成分是贝鲁舒地尔甲磺酸盐, 分子式为 $C_{27}H_{28}N_6O_5S$ 且分子量为 548.62 g/mol。贝鲁舒地尔甲磺酸盐的化学名称为: 2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基) -2-噻唑

啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺甲磺酸盐(1:1)。贝鲁舒地尔甲磺酸盐的化学结构如下:



贝鲁舒地尔甲磺酸盐是几乎不溶于水、微溶于甲醇和DMF并且可溶于DMSO的黄色粉末。贝鲁舒地尔片剂用于口服施用。每个片剂含有200mg游离碱,相当于242.5mg贝鲁舒地尔甲磺酸盐。所述片剂还含有以下非活性成分:微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。片剂薄膜由聚乙烯醇、聚乙二醇、滑石、二氧化钛和氧化铁黄组成。

[0041] 贝鲁舒地尔描述在以下美国专利中:美国专利号8,357,693、美国专利号9,815,820、美国专利号10,183,931和美国专利号10,696,660。

[0042] 用于美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)定义的中度至重度慢性移植物抗宿主病(cGVHD)的一线疗法是单独使用皮质类固醇或与西罗莫司或钙调磷酸酶抑制剂组合使用。(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,高达70%的患者需要另外的疗法线。(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,长期使用皮质类固醇与显著副作用相关。(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)。用于治疗cGVHD的皮质类固醇疗法的例子包括但不限于泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、布地奈德。

[0043] 肺功能测试(PFT)测量肺容积、容量、流速和气体交换。肺量计法或体积描记法可用于获得测量值。肺量计法是一种生理测试,其测量相对于时间的吸气和呼气能力。肺量计法的主要结果是用肺活量(FVC)和用力呼气量(FEV)。肺量计法程序有3个阶段:1)最大吸气;2)呼气的“爆发”;3)持续完全呼气到测试结束。肺活量(VC)是从完全吸气排出至残气量

的气体容积。FVC涉及患者以最快速度和最大力量呼气。第1秒用力呼气量 (FEV1) 是在最大吸气后用力呼气期间的第一秒内呼出的空气容积,以升计。正常情况下,在第一秒内至少80%的用力肺活量 (FVC) 被呼出。肺体积描记法可用于测量肺总量;在正常呼出时肺部剩余的空气量-称为功能残气量 (FRC);以及在尽可能多地呼出时剩余的气量或残气量 (RC)。放射学也可用于测量肺功能,如吸气和呼气胸部CT扫描、18-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像或MRI。

[0044] Lee症状量表 (LSS) 汇总得分测量对患者的功能和康乐的影响。Lee症状量表是开发用于测量cGVHD的症状的30个项目的量表,并且描述在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,术语“治疗线(line of treatment)”或“疗法线(line of therapy)”描述了随着患者的疾病进展给予患者不同疗法的顺序或次序。初始治疗(一线疗法)可能不起作用或可能在一段时间后停止起作用。在这种一线疗法中止之后,可以给予第二种不同的治疗(二线疗法)。当二线疗法不起作用或停止起作用时,可以给予后续疗法线。一些患者在疾病的过程中可能被施用多线疗法。用于治疗cGVHD的先前系统疗法的例子包括但不限于泼尼松、他克莫司、ECP、西罗莫司、依鲁替尼、鲁索替尼、MMF、利妥昔单抗、MTX、环孢菌素、伊马替尼、伊沙佐米和奥法木单抗。

[0046] 如本文所用,术语“受试者”或“患者”包括动物或人。

[0047] 临床终点的例子包括以下。总反应率 (ORR) 是指研究或治疗组中在某一时间段内对治疗有部分反应 (PR) 或完全反应 (CR) 的人的百分比。无失效生存期 (FFS) 意指从第一剂贝鲁舒地尔到失效事件的时间,或开始贝鲁舒地尔与添加新的cGVHD疗法、潜在疾病的复发、或非复发死亡 (NRM) 之间的间隔。总生存期 (OS) 意指从疾病的诊断日期或治疗开始之日起的时间长度。反应持续时间 (DOR) 意指从初始反应 (例如, PR或CR) 直至文件记录的cGVHD从最佳反应起的进展的时间、从初始反应到另外的系统cGVHD疗法开始或死亡的时间。距下一次治疗的时间 (TTNT) 意指距开始后系统的cGVHD疗法的时间。

[0048] 类固醇难治性 (SR) cGVHD被定义为以 $\geq 1\text{mg/kg/天}$ 使用泼尼松持续1-2周时的cGVHD进展,或以 $\geq 0.5\text{mg/kg/天}$ 持续1-2个月时的稳定cGVHD。

[0049] 免疫抑制疗法 (IST) 典型地在allo-HSCT之后被施用至少六个月以预防GVHD。IST的例子包括西罗莫司、泼尼松和钙调磷酸酶抑制剂,如他克莫司和环孢菌素。在一些实施方案中,护理标准免疫抑制剂可包括以下中的至少一种:钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTOR抑制剂。

[0050] BOS可以在同种异体HSCT和肺移植后发生。肺移植后和异基因HSCT后闭塞性细支气管炎综合征是不同的疾病,但临床、成像和功能特征在两种情形下相似,并且包括进行性呼吸困难,其最终与慢性咳嗽、痰液生成、鼻塞和可导致呼吸衰竭的进行性气流受限相关。

[0051] 慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 有两种亚型:闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 和限制性同种异体移植综合征 (RAS)。CLAD是肺移植后发病和死亡的主要原因。CLAD是由气道 (BOS) 或肺实质 (RAS) 的炎性和纤维化变化引起的。CLAD的发病机制是由免疫失调驱使的,所述免疫失调导致组织损伤和后续促纤维化介质分泌。CLAD的潜在机制显现与异基因造血干细胞移植后肺的慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 中发现的那些机制相似。

[0052] CLAD的命名通常描述如下：

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

缩写：CLAD = 慢性肺同种异体移植物功能障碍；FEV₁ = 1秒用力呼气量；PTBL = 移植后基线。参见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] 在一些实施方案中，本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，CLAD包括闭塞性细支气管炎综合征 (BOS)。在一些实施方案中，CLAD包括限制性同种异体移植综合征 (RAS)。在一些实施方案中，CLAD是1期或2期。在一些实施方案中，CLAD是1期、2期或3期。在一些实施方案中，CLAD是1期、2期、3期或4期。在一些实施方案中，CLAD是1期。在一些实施方案中，CLAD是2期。在一些实施方案中，受试者患有轻度BOS。在一些实施方案中，受试者患有中度BOS。在一些实施方案中，受试者患有早期BOS。在一些实施方案中，受试者未患有重度BOS。

[0054] 在一些实施方案中，本文提供了治疗诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法，其中CLAD是在肺移植后的BOS，所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。

[0055] 在一些实施方案中，本文提供了治疗诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法，其中CLAD是在肺移植后的RAS，所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。

[0056] 在一些实施方案中，本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法，所述方法包括向所述有需要的受试者施用治疗有效量的2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。在一些实施方案中，受试者是人。

[0057] 在一些实施方案中，本文提供了治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的2- {3- [4- (1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基] 苯氧基} -N- (丙-2-基) 乙酰胺或其药学上可接受的盐 (贝鲁舒地尔)。在一些实施方案中，受试者是人。

[0058] 在一些实施方案中，本文提供了治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有

效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔),其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者患有轻度BOS。在一些实施方案中,受试者患有中度BOS。在一些实施方案中,受试者未患有重度BOS。

[0059] 在一些实施方案中,提供了治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的药剂的用途。在一些实施方案中,提供了包含治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐的化合物,其用于治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者。

[0060] 在一些实施方案中,提供了治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征的受试者的药剂的用途。在一些实施方案中,提供了包含治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐的化合物,其用于治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征的受试者。

[0061] 在一些实施方案中,提供了治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的药剂的用途,任选地其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

[0062] 在一些实施方案中,提供了包含治疗有效量的2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐的化合物,其用于治疗在异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者,任选地其中所述受试者患有轻度BOS或中度BOS。

[0063] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法,所述方法包括将2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,受试者是人。

[0064] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植或异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法,所述方法包括将2-{3-[4-(1H-吡唑-5-基氨基)-2-噻唑啉基]苯氧基}-N-(丙-2-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐(贝鲁舒地尔)以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg的剂量施用于有需要的受试者。在一些实施方案中,受试者是人。

[0065] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法,所述方法包括以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用贝鲁舒地尔。在一些实施方案中,受试者是人。

[0066] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法,其中CLAD是在肺移植后的BOS,所述方法包括以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用贝鲁舒地尔。在一些实施方案中,受试者是人。

[0067] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有慢性肺同种异体移植物功能障碍 (CLAD) 的受试者的方法,其中CLAD是在肺移植后的RAS,所述方法包括以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用贝鲁舒地尔。在一些实施方案中,受试者是人。

[0068] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植或异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法,其中将贝鲁舒地尔施用于有需要的受试者直到实现期望的反应为止。在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植或异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法,所述方法包括将贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg的剂量施用于有需要的受试者,其中将贝鲁舒地尔施用于有需要的受试者直到实现期望的反应为止。在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植或异基因造血干细胞移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法,所述方法包括将贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg的剂量施用于有需要的受试者,其中将贝鲁舒地尔以28天周期施用,其中周期数的范围为3至15。在一些实施方案中,所述周期数大于3、4、5、10、15、20、25或30,或直到实现期望的反应为止。在一些实施方案中,期望的反应不包括进一步的疾病进展。在一些实施方案中,期望的反应包括减缓疾病进展。在一些实施方案中,期望的反应不包括肺功能的进一步下降。在一些实施方案中,期望的反应包括减缓肺功能下降。在一些实施方案中,施用贝鲁舒地尔,直到没有疾病进展为止。在一些实施方案中,施用贝鲁舒地尔,直到肺功能没有下降为止。在一些实施方案中,维持贝鲁舒地尔的施用以保持已实现的期望的反应。在一些实施方案中,受试者是人。

[0069] 在一些实施方案中,本文提供了治疗在肺移植后诊断为患有闭塞性细支气管炎综合征 (BOS) 的受试者的方法,所述方法包括将贝鲁舒地尔以选自每天200mg和每天两次200mg的剂量施用于有需要的受试者。

[0070] 在一些实施方案中,所述周期数的范围为从3个周期至反应丧失。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从4个周期至反应丧失。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从5个周期至反应丧失。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从6个周期至反应丧失。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从7个周期至反应丧失。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从8个周期至反应丧失。

[0071] 在一些实施方案中,所述异基因造血干细胞移植是相合的HSCT。在一些实施方案中,所述异基因造血干细胞移植是单倍体相合HSCT。

[0072] 在一些实施方案中,将贝鲁舒地尔以28天周期施用。

[0073] 在一些实施方案中,所述周期数的范围为从3至15。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从3至14、从3至13、从3至12、从3至11、从3至10、从3至9、从3至8、从3至7、从3至6、从3至5或从3至4。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从5至11。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从6至12。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从5至10、从5至9或从5至8。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从5至7。在一些实施方案中,所述周期数的范围为从5至6。在一些实施方案中,所述周期数为5。在一些实施方案中,所述周期数为6。在一些实施方案中,所述周期数为7。在一些实施方案中,所述周期数为3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

[0074] 在一些实施方案中,将贝鲁舒地尔以选自每天200mg、每天两次200mg和每天400mg

的剂量施用于受试者。在一些实施方案中,剂量为每天200mg。在一些实施方案中,剂量为每天两次200mg。在一些实施方案中,剂量为每天400mg。

[0075] 在一些实施方案中,肺部的治疗反应由NIH肺症状得分和肺功能测试中的至少一种定义。在一些实施方案中,肺部的治疗反应仅由肺功能测试定义。在一些实施方案中,肺部的治疗反应仅由NIH肺症状得分定义。在一些实施方案中,通过肺量计法获得肺功能测试测量值。在一些实施方案中,通过体积描记法获得肺功能测试测量值。

[0076] 在一些实施方案中,肺部的治疗反应由%FEV1的测量值定义。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线的改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线 $\geq 5\%$ 的绝对改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线 $\geq 10\%$ 的绝对改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线 $\geq 20\%$ 的绝对改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线 $\geq 1\%$ 、 $\geq 2\%$ 、 $\geq 3\%$ 、 $\geq 4\%$ 、 $\geq 5\%$ 、 $\geq 6\%$ 、 $\geq 7\%$ 、 $\geq 8\%$ 、 $\geq 9\%$ 、 $\geq 10\%$ 、 $\geq 11\%$ 、 $\geq 12\%$ 、 $\geq 13\%$ 、 $\geq 14\%$ 、 $\geq 15\%$ 、 $\geq 16\%$ 、 $\geq 17\%$ 、 $\geq 18\%$ 、 $\geq 19\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 21\%$ 、 $\geq 22\%$ 、 $\geq 23\%$ 、 $\geq 24\%$ 、 $\geq 25\%$ 、 $\geq 26\%$ 、 $\geq 27\%$ 、 $\geq 28\%$ 、 $\geq 29\%$ 或 $\geq 30\%$ 的绝对改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线约5%至约30%的绝对改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线约10%至约30%的绝对改善。一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了%FEV1相对于基线约20%至约30%的绝对改善。

[0077] 在一些实施方案中,肺部的治疗反应由以mL计的FEV1的测量值定义。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了FEV1相对于基线至少200mL的改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了FEV1相对于基线至少100mL的改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历FEV1相对于基线至少50mL、至少100mL、至少150mL、至少200mL、至少250mL、至少300mL的改善。

[0078] 在一些实施方案中,在基线和周期2-5的第1天评价FEV1。在一些实施方案中,在基线和在从第2周期第1天开始每个周期的第1天评价FEV1。

[0079] 在一些实施方案中,所述改善在至少两次连续的FEV1评价内维持。在一些实施方案中,所述改善在至少三次连续的FEV1评价内维持。在一些实施方案中,所述改善在至少两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个连续的FEV1评价内维持。

[0080] 在一些实施方案中,肺部的治疗反应是完全反应。在一些实施方案中,肺部的治疗反应是部分反应。在一些实施方案中,肺部的治疗反应是疾病稳定。在一些实施方案中,肺部的治疗反应由根据仅%FEV1的测量值得出的部分反应升级到根据NIH肺症状得分的测量值得出的完全反应。

[0081] 在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前,受试者的基线NIH肺症状得分为1。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前,受试者的基线NIH肺症状得分为2。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前,受试者的基线NIH肺症状得分为3。

[0082] 在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分的改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分为0。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为1,而在用贝鲁舒

地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为0。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为2,而在用贝鲁舒地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为0。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为3,而在用贝鲁舒地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为0。

[0083] 在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分的改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分为1。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为2,而在用贝鲁舒地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为1。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为3,而在用贝鲁舒地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为1。

[0084] 在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分的改善。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了NIH肺症状得分为2。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗之前受试者的基线NIH肺症状得分为3,而在用贝鲁舒地尔治疗期间受试者经历了改善的NIH肺症状得分为2。

[0085] 在一些实施方案中,根据Lee症状量表肺得分来测量肺部的治疗反应。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了Lee症状量表肺分项得分从基线降低至少10分。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了Lee症状量表肺分项得分从基线降低至少5分。在一些实施方案中,在用贝鲁舒地尔治疗期间,受试者经历了Lee症状量表肺分项得分从基线降低至少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] 在一些实施方案中,受试者患有慢性移植物抗宿主病并且已经发生一至三个针对慢性移植物抗宿主病的系统疗法线的失效。在一些实施方案中,受试者患有慢性移植物抗宿主病并且已经发生至少两个针对慢性移植物抗宿主病的先前系统疗法线的失效。在一些实施方案中,受试者患有慢性移植物抗宿主病并且已经发生两至五个针对慢性移植物抗宿主病的先前系统疗法线的失效。在一些实施方案中,受试者已经发生至少一个、至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个或至少十个针对慢性移植物抗宿主病的先前系统疗法线的失效。

[0087] 在一些实施方案中,在贝鲁舒地尔之前,受试者经历了对针对移植物抗宿主病的最后一次治疗的完全反应。在一些实施方案中,在贝鲁舒地尔之前,受试者经历了对针对移植物抗宿主病的最后一次治疗的部分反应。在一些实施方案中,在贝鲁舒地尔之前,受试者经历了针对移植物抗宿主病的最后一次治疗期间疾病稳定。

[0088] 在一些实施方案中,针对慢性移植物抗宿主病的先前系统疗法线已经中止。

[0089] 在一些实施方案中,所述先前系统疗法线选自泼尼松、他克莫司、ECP、西罗莫司、依鲁替尼、鲁索替尼、MMF、利妥昔单抗、MTX、环孢菌素、伊马替尼、伊沙佐米和奥法木单抗。

[0090] 在一些实施方案中,所述cGVHD是类固醇难治性(SR) cGVHD。

[0091] 在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的皮质类固醇疗法。在一些实施方案中,所述伴随的皮质类固醇疗法选自泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙和布地奈德。在一些实施方案中,所述伴随的皮质类固醇疗法是泼尼松。在一些实施方案中,在至少1个周期的贝鲁舒地尔治疗之后,所述伴随的皮质类固醇疗法的剂量减小。在一些实施方案中,在至少1个

周期的贝鲁舒地尔治疗之后,所述伴随的皮质类固醇疗法的剂量减小至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%或至少约70%。在一些实施方案中,在至少1个周期的贝鲁舒地尔治疗之后,所述伴随的皮质类固醇疗法的剂量减少从约10%至约70%、从约15%至约65%、从约20%至约60%、从约30%至约60%、从约35%至约60%、从约40%至约60%或从约45%至约55%。在一些实施方案中,在至少1个周期的贝鲁舒地尔治疗之后,所述伴随的皮质类固醇疗法中止。

[0092] 在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的钙调磷酸酶抑制剂疗法。

[0093] 在一些实施方案中,受试者已接受同种异体骨髓移植或造血干细胞移植。在一些实施方案中,受试者正在接受糖皮质激素疗法和钙调磷酸酶疗法。在一些实施方案中,受试者正在接受糖皮质激素疗法。在一些实施方案中,受试者正在接受通常不被视为免疫抑制性的一种或多种伴随疗法。在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的体外光分离置换术(ECP)。在一些实施方案中,在至少2个月的皮质类固醇疗法之后,受试者具有持续性活动性cGVHD表现,如由2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目所定义。在一些实施方案中,受试者已接受针对cGVHD的不超过3种先前治疗线。在一些实施方案中,受试者具有 >40 的Karnofsky体力量表。在一些实施方案中,受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数(在先前一周内未使用髓样生长因子)和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数(在先前2周内没有输血或未使用血小板生成素或血小板生成素类似物)。在一些实施方案中,受试者具有 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)的总胆红素、 $\leq 3 \times$ ULN的ALT和AST、和 $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的肾小球滤过率(GFR)(使用4变量肾病饮食改良(MDRD-4)变量公式)。在一些实施方案中,受试者为至少18岁。在一些实施方案中,受试者未怀孕。

[0094] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:已接受同种异体骨髓移植;已接受造血干细胞移植;正在接受糖皮质激素疗法和钙调磷酸酶疗法;正在接受糖皮质激素疗法;正在接受一种或多种通常不被视为免疫抑制性的伴随疗法;正在接受伴随的体外光分离置换术[ECP];在至少2个月的皮质类固醇疗法后具有持续性活动性cGVHD表现,如由2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目所定义;已接受针对cGVHD的不超过3个先前治疗线;Karnofsky体力量表 >40 ;嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (在先前一周内未使用髓样生长因子)和血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ (在先前2周内没有输血或未使用血小板生成素或血小板生成素类似物);总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN),ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN,以及肾小球滤过率(GFR) $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (使用4变量肾病饮食改良(MDRD-4)变量公式);为至少18岁;未怀孕。

[0095] 在一些实施方案中,受试者没有正在伴随接受研究性GVHD治疗。在一些实施方案中,受试者未患有急性GVHD。在一些实施方案中,受试者未怀孕或不在哺乳期。在一些实施方案中,受试者没有正在服用通常已知为CYP3A4同工酶的中度或强抑制剂的任何药物或为中度或强CYP3A4诱导剂的任何药物。在一些实施方案中,受试者没有精神疾病控制不佳的病史。在一些实施方案中,受试者没有冠状动脉疾病史。在一些实施方案中,受试者在先前6个月内没有经常饮酒和过度饮酒,其被定义为男性每周摄入 >14 杯酒或女性每周摄入 >7 杯酒(其中大约10g酒精等于一“杯”单位,并且一个单位等于1盎司蒸馏酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒)。在一些实施方案中,受试者没有人类免疫缺陷病毒(HIV)或活动性丙型肝炎病毒(HCV)或乙型肝炎病毒(HBV)的病史。在一些实施方案中,受试者在先前3年内未被

诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、切除的原位宫颈恶性肿瘤、切除的乳腺导管原位癌或治愈性切除后的低危前列腺癌。在一些实施方案中,受试者没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的复发。在一些实施方案中,受试者先前未暴露于贝鲁舒地尔或没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过敏/敏感性。在一些实施方案中,受试者没有正在服用针对GVHD的其他免疫抑制药物,包括mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)抑制剂。在一些实施方案中,受试者不具有>450毫秒的QTcF。

[0096] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:没有正在伴随接受研究性GVHD治疗;未患有急性GVHD;未怀孕或不在哺乳期;没有正在服用任何通常已知为CYP3A4同工酶的中度或强抑制剂的药物或任何为中度或强CYP3A4诱导剂的药物;没有精神疾病控制不良的病史;没有冠状动脉疾病史;在先前6个月内没有经常饮酒和过度饮酒,其被定义为男性每周摄入>14杯酒或女性每周摄入>7杯酒(其中大约10g酒精等于一“杯”单位,并且一个单位等于1盎司蒸馏酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒);没有人类免疫缺陷病毒(HIV)史;没有活动性丙型肝炎病毒(HCV)史;没有乙型肝炎病毒(HBV)史;在先前3年内未被诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、切除的原位宫颈恶性肿瘤、切除的乳腺导管原位癌或治愈性切除后的低危前列腺癌;没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的复发;先前未暴露于贝鲁舒地尔;没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过敏/敏感性;没有正在服用针对GVHD的其他免疫抑制药物,包括mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)抑制剂;并且不具有>450毫秒的QTcF。

[0097] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:已接受同种异体骨髓移植;已接受造血干细胞移植;正在接受糖皮质激素疗法和钙调磷酸酶疗法;正在接受糖皮质激素疗法;正在接受一种或多种通常不被视为免疫抑制性的伴随疗法;正在接受伴随的体外光分离置换术[ECF];在至少2个月的皮质类固醇疗法后具有持续性活动性cGVHD表现,如由2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目所定义;已接受针对cGVHD的不超过3个先前治疗线;Karnofsky体力量表>40;嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (在先前一周内未使用髓样生长因子)和血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ (在先前2周内没有输血或未使用血小板生成素或血小板生成素类似物);总胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN),ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN,以及肾小球滤过率(GFR) $\geq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (使用4变量肾病饮食改良(MDRD-4)变量公式);为至少18岁;未怀孕或不在哺乳期;没有正在伴随接受研究性GVHD治疗;未患有急性GVHD;没有正在服用任何通常已知为CYP3A4同工酶的中度或强抑制剂的药物或任何为中度或强CYP3A4诱导剂的药物;没有精神疾病控制不良的病史;没有冠状动脉疾病史;在先前6个月内没有经常饮酒和过度饮酒,其被定义为男性每周摄入>14杯酒或女性每周摄入>7杯酒(其中大约10g酒精等于一“杯”单位,并且一个单位等于1盎司蒸馏酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒);没有人类免疫缺陷病毒(HIV)史;没有活动性丙型肝炎病毒(HCV)史;没有乙型肝炎病毒(HBV)史;在先前3年内未被诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、切除的原位宫颈恶性肿瘤、切除的乳腺导管原位癌或治愈性切除后的低危前列腺癌;没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的复发;先前未暴露于贝鲁舒地尔;没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过

敏/敏感性;没有正在服用针对GVHD的其他免疫抑制药物,包括mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)抑制剂;并且不具有>450毫秒的QTcF。

[0098] 在一些实施方案中,受试者已接受异基因造血细胞移植。在一些实施方案中,受试者先前已接受针对cGVHD的至少2个且不超过5个系统疗法线。在一些实施方案中,受试者已在先前2周内接受了稳定剂量的糖皮质激素疗法。在一些实施方案中,受试者具有持续性cGVHD表现。在一些实施方案中,受试者具有 ≥ 60 的Karnofsky(如果年龄 ≥ 16 岁)/Lansky(如果年龄 < 16 岁)体力得分。在一些实施方案中,受试者具有 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 的嗜中性粒细胞绝对计数和 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的血小板计数。在一些实施方案中,受试者具有 $\leq 3 \times ULN$ 的ALT和AST、 $\leq 1.5 \times ULN$ 的总胆红素以及 $\geq 30 mL/min/1.73 m^2$ 的肾小球滤过率(GFR)(使用MDRD-4变量公式)。在一些实施方案中,受试者具有 $\geq 40 kg$ 的体重。在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的皮质类固醇疗法。在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的钙调磷酸酶抑制剂疗法。在一些实施方案中,受试者正在伴随接受西罗莫司、MMF、甲氨蝶呤、利妥昔单抗和体外光分离置换术(ECP)疗法中的一种或多种。

[0099] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一种:已接受异基因造血细胞移植;先前已接受针对cGVHD的至少2个且不超过5个系统疗法线;已在先前2周内接受了稳定剂量的糖皮质激素疗法;具有持续性cGVHD表现;具有 ≥ 60 的Karnofsky(如果年龄 ≥ 16 岁)/Lansky(如果年龄 < 16 岁)体力得分;嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$;ALT和AST $\leq 3 \times ULN$,总胆红素 $\leq 1.5 \times ULN$,以及肾小球滤过率(GFR) $\geq 30 mL/min/1.73 m^2$ (使用MDRD-4变量公式);体重 $\geq 40 kg$;为至少18岁;正在接受伴随的皮质类固醇疗法;正在接受伴随的钙调磷酸酶抑制剂疗法;以及正在伴随接受西罗莫司、MMF、甲氨蝶呤、利妥昔单抗和体外光分离置换术(ECP)疗法中的一种或多种。

[0100] 在一些实施方案中,受试者没有正在接受系统cGVHD治疗。在一些实施方案中,受试者没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的组织学复发。在一些实施方案中,受试者没有正在接受伴随的依鲁替尼治疗。在一些实施方案中,受试者没有人类免疫缺陷病毒(HIV)或丙型肝炎病毒(HCV)的病史或乙型肝炎病毒(HBV)的病史。在一些实施方案中,受试者在先前3年内未被诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、宫颈原位癌、切除的乳腺导管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月内稳定的前列腺癌。在一些实施方案中,受试者先前未暴露于贝鲁舒地尔。在一些实施方案中,受试者没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过敏/敏感性。在一些实施方案中,受试者不具有>480毫秒的QTc(F)。在一些实施方案中,受试者不具有 $\leq 39\%$ 的FEV1或3的肺得分。

[0101] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:没有正在接受系统cGVHD治疗;没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的组织学复发;没有正在接受伴随的依鲁替尼治疗;没有人类免疫缺陷病毒(HIV)的病史;没有丙型肝炎病毒(HCV);没有乙型肝炎病毒(HBV)的病史;在先前3年内未被诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、宫颈原位癌、切除的乳腺导管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月内稳定的前列腺癌;先前未暴露于贝鲁舒地尔;没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过敏/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] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一种:已接受异基因造血细胞移植;先前已接受针对cGVHD的至少2个且不超过5个系统疗法线;已在先前2周内接受了稳定剂量的糖皮质激素疗法;具有持续性cGVHD表现;具有 ≥ 60 的Karnofsky (如果年龄 ≥ 16 岁)/Lansky (如果年龄 < 16 岁)体力得分;嗜中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$;ALT和AST $\leq 3 \times ULN$,总胆红素 $\leq 1.5 \times ULN$,以及肾小球滤过率(GFR) $\geq 30 mL/min/1.73m^2$ (使用MDRD-4变量公式);体重 $\geq 40kg$;为至少18岁;正在接受伴随的皮质类固醇疗法;正在接受伴随的钙调磷酸酶抑制剂疗法;正在伴随接受西罗莫司、MMF、甲氨蝶呤、利妥昔单抗和体外光分离置换术(ECP)疗法中的一种或多种;没有正在接受系统cGVHD治疗;没有潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病的组织学复发;没有正在接受伴随的依鲁替尼治疗;没有人类免疫缺陷病毒(HIV)的病史;没有丙型肝炎病毒(HCV);没有乙型肝炎病毒(HBV)的病史;在先前3年内未被诊断为患有另一种恶性肿瘤(不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、宫颈原位癌、切除的乳腺导管原位癌、或Gleason得分 < 6 且PSA在12月内稳定的前列腺癌;先前未暴露于贝鲁舒地尔;没有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他ROCK2抑制剂的过敏/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。

[0103] 在一些实施方案中,受试者为至少18岁。在一些实施方案中,受试者在至少一年前接受了双侧肺移植。在一些实施方案中,受试者在先前9个月内接受了对CLAD的诊断。在一些实施方案中,受试者患有1期或2期CLAD,并且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1。在一些实施方案中,受试者患有进行性CLAD。在一些实施方案中,受试者正在接受伴随的皮质类固醇疗法。在一些实施方案中,受试者正在接受用钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTORi中的一种或多种的伴随疗法。在一些实施方案中,受试者先前接受伴随的阿奇霉素疗法持续至少6周。在一些实施方案中,受试者具有 $\geq 18kg/m^2$ 的体重指数。

[0104] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:至少18岁;在至少一年前接受了双侧肺移植;在先前9个月内接受了对CLAD的诊断;患有1期或2期CLAD,并且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1;患有进行性CLAD;正在接受伴随的皮质类固醇疗法;正在接受用钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTORi中的一种或多种的伴随疗法;先前已接受伴随的阿奇霉素疗法持续至少6周;以及具有 $\geq 18kg/m^2$ 的体重指数。

[0105] 在一些实施方案中,受试者不具有 $\leq 50\%$ 其移植后基线值的FEV1 (CLAD 3和4)。在一些实施方案中,受试者不耐受贝鲁舒地尔或其任何组分。在一些实施方案中,受试者未患有任何可影响进行肺功能测试的能力的病症。在一些实施方案中,受试者未患有可由非CLAD原因解释的肺功能下降。在一些实施方案中,受试者在先前3年内未被诊断为患有恶性肿瘤或未治疗恶性肿瘤,除了完全切除皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、原位恶性肿瘤或治愈性疗法后的低危前列腺癌。在一些实施方案中,受试者未患有未经治疗的非食管反流病(GERD)。在一些实施方案中,受试者在室内空气中不具有 $< 88\%$ 的基线静息氧饱和度或未在静息时使用补充氧。在一些实施方案中,受试者不具有已知的QT间期延长(> 480 毫秒)。在一些实施方案中,除了阿奇霉素和护理标准免疫抑制剂之外,受试者尚未接受针对CLAD的先前疗法。在一些实施方案中,受试者先前尚未接受贝鲁舒地尔。在一些实施方案中,受试者不具有已知的对阿奇霉素、红霉素、任何大环内酯或任何酮内酯药物的超敏性。在一些实施方案中,护理标准免疫抑制剂可包括以下中的至少一种:钙调磷酸酶抑制剂、

细胞周期抑制剂和mTOR抑制剂。

[0106] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:不具有 $\leq 50\%$ 其移植后基线值的FEV1 (CLAD 3和4);不耐受贝鲁舒地尔或其任何组分;未患有任何可影响进行肺功能测试的能力的病症;未患有可由非CLAD原因解释的肺功能下降;在先前3年内未被诊断为患有恶性肿瘤或未治疗恶性肿瘤,除了完全切除皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、原位恶性肿瘤或治愈性疗法后的低危前列腺癌;未患有未经治疗的症状性胃食管反流病 (GERD);在室内空气中不具有 $< 88\%$ 的基线静息氧饱和度或未在静息时使用补充氧;不具有已知的QT间期延长(> 480 毫秒);除了阿奇霉素和护理标准免疫抑制剂之外,尚未接受针对CLAD的先前疗法;先前尚未接受贝鲁舒地尔;以及不具有已知的对阿奇霉素、红霉素、任何大环内酯或任何酮内酯药物的超敏性。在一些实施方案中,护理标准免疫抑制剂可包括以下中的至少一种:钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTOR抑制剂。

[0107] 在一些实施方案中,受试者具有以下特征中的至少一个:至少18岁;在至少一年前接受了双侧肺移植;在先前9个月内接受了对CLAD的诊断;患有1期或2期CLAD,并且具有 $> 50\%$ 至 80% PTBL的FEV1;患有进行性CLAD;正在接受伴随的皮质类固醇疗法;正在接受用钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTORi中的一种或多种的伴随疗法;先前已接受伴随的阿奇霉素疗法持续至少6周;具有 $\geq 18\text{kg}/\text{m}^2$ 的体重指数;不具有 $\leq 50\%$ 其移植后基线值的FEV1 (CLAD 3和4);不耐受贝鲁舒地尔或其任何组分;未患有任何可影响进行肺功能测试的能力的病症;未患有可由非CLAD原因解释的肺功能下降;在先前3年内未被诊断为患有恶性肿瘤或未治疗恶性肿瘤,除了完全切除皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、原位恶性肿瘤或治愈性疗法后的低危前列腺癌;未患有未经治疗的症状性胃食管反流病 (GERD);在室内空气中不具有 $< 88\%$ 的基线静息氧饱和度或未在静息时使用补充氧;不具有已知的QT间期延长(> 480 毫秒);除了阿奇霉素和护理标准免疫抑制剂之外,尚未接受针对CLAD的先前疗法;先前尚未接受贝鲁舒地尔;以及不具有已知的对阿奇霉素、红霉素、任何大环内酯或任何酮内酯药物的超敏性。在一些实施方案中,护理标准免疫抑制剂可包括以下中的至少一种:钙调磷酸酶抑制剂、细胞周期抑制剂和mTOR抑制剂。

实施例

实施例1:贝鲁舒地尔的IIa期标记开放式剂量探索研究

受试者合格性

[0108] 合格的患者是异基因骨髓移植或异基因造血细胞移植 (alloHCT) 受体,年龄 ≥ 18 岁,在接受了一至三条先前系统疗法线之后有持续性cGVHD表现,并且所述患者正在接受使用或不使用钙调磷酸酶抑制剂和/或并行的体外光分离置换法的皮质类固醇治疗。继续贝鲁舒地尔,直到cGVHD进展或不可接受的毒性为止。

[0109] 入选标准。至少18岁的成年男性和女性受试者,其进行过同种异体骨髓移植或造血干细胞移植。在进入研究时接受过针对cGVHD的糖皮质激素疗法和钙调磷酸酶疗法或仅糖皮质激素疗法。仅使用钙调磷酸酶疗法而未使用糖皮质激素疗法的参与者不合格。参与者还接受过其他被视为不具有免疫抑制性的疗法(如体外光分离置换术;ECP),根据具体情况考虑入组本研究。在至少2个月的类固醇疗法后具有持续性活动性cGVHD表现,如由2014年美国国立卫生研究院cGVHD临床试验标准共识发展项目所定义。不超过3个针对cGVHD的先前治疗线。Karnofsky体力量表大于($>$)40。在入组之前14天期间评价的适当的器官和骨

髓功能如下:嗜中性粒细胞绝对计数大于或等于($\geq$) $1.5 \times 10^9/L$ (在进入研究1周内未使用髓样生长因子);血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ (在进入研究2周内没有输血或未使用血小板生成素或血小板生成素类似物);足够的安全性实验室值:总胆红素小于或等于($\leq$) $1.5 \times$ 正常值上限 (ULN);ALT和AST $\leq 3 \times$ ULN;肾小球滤过率 ≥ 30 毫升/分钟/ 1.73 平方米 ($mL/min/1.73m^2$) (使用4变量肾病饮食改良变量公式)。

[0110] 排除标准。怀孕或哺乳期的女性参与者。在进入研究28天内接受过研究性GVHD治疗。患有急性GVHD。已服用任何已知为细胞色素 (CY) P3A4同工酶的中度或强抑制剂的药物或任何为中度或强CYP3A4诱导剂的药物。使得参与者不适合于研究 (由研究者认为) 的重度疾患或任何其他病症的病史或其他证据 (如精神疾病或冠状动脉疾病控制不佳)。在进入研究之前6个月内经常饮酒和过量饮酒,其被定义为男性每周摄入 >14 杯酒或女性每周摄入 >7 杯酒。大约10克酒精等于一“杯”单位。一个单位等于1盎司蒸馏酒、一杯12盎司啤酒或一杯4盎司葡萄酒。已知有人类免疫缺陷病毒或活动性丙型肝炎病毒或乙型肝炎病毒的病史。在入组3年内被诊断为患有另一种恶性肿瘤 (不是进行移植的恶性肿瘤),除了完全切除的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、切除的原位宫颈恶性肿瘤、切除的乳腺导管原位癌或治愈性切除后的低危前列腺癌。筛选时潜在癌症或移植后淋巴增殖性疾病复发。先前曾暴露于贝鲁舒地尔或具有已知的对贝鲁舒地尔或任何其他Rho相关蛋白激酶2抑制剂的过敏/敏感性。服用其他针对GVHD的免疫抑制药物,包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (注:仅类固醇、钙调磷酸酶抑制剂和ECP是可接受的)。使用Fridericia公式,校正QT间期 >450 毫秒。

研究设计和治疗

[0111] 将患者入组到三个顺序队列:队列一接受贝鲁舒地尔200mg,每天一次;队列二接受贝鲁舒地尔200mg,每天两次 (一天两次);并且队列三接受贝鲁舒地尔400mg,每天一次。(图1) 在入组后续队列之前,在八名患者达到两个月的治疗之后分析每个先前队列的安全数据,以确保没有安全信号。选择2个月的时间范围,因为迄今为止所有临床显著的贝鲁舒地尔相关不良事件 (AE) 均在开始贝鲁舒地尔的 ≤ 36 天内发生。没有鉴定出安全隐患,从而允许计划剂量递增。

[0112] 在28天周期内口服施用贝鲁舒地尔,直到疾病进展或不可接受的毒性为止。进展是按照2014NIH cGVHD共识标准定义的。每8周进行一次长期随访,直到研究收尾为止。在4周的贝鲁舒地尔疗法之后,可以由研究人员酌情决定逐渐减少皮质类固醇疗法。在第一研究剂量的28天内进行筛选。在两个周期之后,初始评估反应;然而,对此进行修改以评价在从第2周期第1天开始每个周期的第1天的反应。

研究终点

[0113] 主要功效终点是任何时间点处的ORR,其按照2014NIH cGVHD共识标准被定义为实现了完全反应 (CR) 或部分反应 (PR) 的患者的比例。只有在贝鲁舒地尔之后在接下来的疗法线之前的反应评估才被计入ORR。所有反应均由研究人员来评估。次要终点包括具有PR或CR、反应持续时间 (DOR)、器官系统的反应率、LSS得分、皮质类固醇剂量减少、距下一次治疗的时间 (TTNT)、无失效生存期 (FFS) 和总生存期 (OS) 的最佳反应的患有类固醇依赖性cGVHD的患者的数量和百分比。通过整个研究期间的AE评估、体检、生命体征测量、实验室测试和心电图评价贝鲁舒地尔的安全性和耐受性。收集给药前样品进行药效动力学 (PD) 评价,所述药效动力学评价包括对外周血中的免疫细胞亚型的评估。

统计分析

[0114] 样本量为每个队列16名患者,在研究中, ≥ 1 名研究参与者经历潜在率 $\geq 14\%$ 的AE的概率 $>90\%$,这是从对假定样本量的概率计算推导而来的。假定最佳ORR为25% (这被确定为临床上有意义的),则预期研究有大约90%的概率会显示出每个队列 ≥ 2 名患者有反应。这项研究无法显示出队列之间在功效、AE或PD分析方面的显著差异。使用安全性群体进行主要分析,所述安全性群体被定义为接受了 ≥ 1 个剂研究药物治疗的入组患者。使用Clopper-Pearson (精确) 方法来构建ORR的双侧95% CI。使用Kaplan-Meier (K-M) 方法来计算对FFS和OS的估计。

结果

受试者

[0115] 总共五十四名患者入组到序列队列中:队列1中17名患者,队列2中16名患者,以及队列3中21名患者(图1)。截至此分析的数据截止日,中值随访持续时间如下:队列1为36个月,队列2为32个月,并且队列3为24个月。总体中值随访持续时间为29个月(范围:1-39个月)。

[0116] 人口统计学和基线特征在各队列之间是总体可比较的(表1、表2)。基线处的中值年龄为52岁(范围:20-75岁)。队列1的从cGVHD诊断到治疗的中值时间是最长的,为26个月(分别与队列2的18个月和队列3的16个月相比)。按照研究人员评估,78%的患者患有重度cGVHD。一半患者有 ≥ 4 个器官受累,并且与队列1中肺部受累患者(24%)和队列2中肺部受累患者(19%)相比,队列3中肺部受累患者(48%)更多。各队列的基线中值皮质类固醇剂量(mg/kg/d,泼尼松当量)分别为0.22、0.19和0.17。队列1中的患者已经接受中值为三个的先前治疗线,而队列2和队列3中的患者已经接受中值为两个的先前治疗线。73% (48名中有35名,六名患者的数据不可用)的患者对于其在研究入组之前的最后一个治疗线是难治性的。CONSORT图(图1)示出了患者的安排。中值治疗持续时间如下:队列1为8.5个月(范围:2-39个月),队列2为7.5个月(范围:1-35个月),并且队列3为9个月(范围:1-29个月)。28%的患者已经接受了 >18 个月的贝鲁舒地尔。中止贝鲁舒地尔的原因包括:cGVHD进展($n=22$)、患者自愿退出($n=8$)、潜在疾病复发($n=7$)、研究人员决定($n=3$)、AE被认为可能与治疗相关($n=3$)以及死亡($n=2$)。LTFU意指长期随访。

[0117] 表1.基线人口统计学和临床特征

特征	队列1 KD025 200 mg, 每天一 次 (n = 17)	队列2 KD025 200 mg, 一天两 次 (n = 16)	队列3 KD025 400 mg, 每天一 次 (n = 21)	总计 (N = 54)
中值年龄, 岁 (范围)	50 (20-63)	55 (30-75)	46 (25-75)	52 (20-75)
男性, n (%)	13 (77)	9 (56)	12 (57)	34 (63)
移植的适应证, 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)
预处理强度, n (%) ^a				
清髓性	9 (53)	5 (31)	10 (48)	24 (44)
非清髓性	7 (41)	8 (50)	10 (48)	25 (46)
未知	1 (6)	3 (19)	1 (5)	5 (9)
干细胞来源, n (%) ^a				
外周血	15 (88)	15 (94)	18 (86)	48 (89)
骨髓	0	0	1 (5)	1 (2)
脐带血	1 (6)	0	0	1 (2)
未知	1 (6)	1 (6)	2 (10)	4 (7)
供体或受体的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阳性血清学状况（供体/受体），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)
从cGVHD诊断到入组的中值时间，月（范围）	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严重程度，n（%）^b				
重度	12 (71)	14 (88)	16 (76)	42 (78)
中度	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
轻度	0	0	1 (5)	1 (2)
器官受累				
器官受累中值数量，n（范围）	3 (2-6)	4 (1-7)	3 (2-7)	3 (2-7)
≥4个器官受累，n（%）	8 (47)	10 (63)	9 (43)	27 (50)
眼，n（%）	14 (82)	11 (69)	17 (81)	42 (78)
皮肤，n（%）	13 (77)	12 (75)	15 (71)	40 (74)
嘴，n（%）	13 (77)	11 (69)	11 (69)	35 (65)
关节和/或筋膜，n（%）	11 (65)	11 (69)	12 (57)	34 (63)
肺，n（%）	4 (24)	3 (19)	10 (48)	17 (32)
上胃肠道，n（%）	2 (12)	4 (25)	2 (10)	8 (15)
食道，n（%）	2 (12)	0	4 (19)	6 (11)
下胃肠道，n（%）	1 (6)	2 (13)	1 (5)	4 (7)
肝，n（%）	0	2 (13)	0	2 (4)
中值Karnofsky体力状况，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
先前疗法特征				
中值先前LOT，n	3	2	2	3
≥2个先前LOT，n（%）	15 (88)	9 (56)	14 (67)	38 (70)
对先前LOT是难治性的，n（%） ^a	11/15 (73)	9/13 (69)	15/20 (75)	35/48 (73)

缩写:ALL,急性淋巴细胞性白血病;AML,急性骨髓性白血病;cGVHD,慢性移植物抗宿主病;CMV,巨细胞病毒;LOT,疗法线;MDS,骨髓增生异常综合征。^a分母排除了状态未知的患者(总共六名患者)。^b疾病严重程度是使用医师报告的整体cGVHD活动性评估表确定的。

[0118] 表2. 另外的基线人口统计学

特征	队列1 KD025 200	队列2 KD025 200	队列3 KD025 400	总计 (N =
----	------------------	------------------	------------------	------------

	mg 每天一次 (n = 17)	mg, 一天两 次 (n = 16)	mg, 每天 一次 (n = 21)	54)
先前系统cGVHD疗法的类型, 数量 (%)				
CS	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
他克莫司	8 (47)	7 (44)	11 (52)	26 (48)
西罗莫司	10 (59)	8 (50)	6 (29)	24 (44)
利妥昔单抗	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)
环孢菌素	3 (18)	0	2 (10)	5 (9)
依鲁替尼	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)
奥法木单抗	0	0	1 (5)	1 (2)
伊马替尼	1 (6)	0	0	1 (2)
鲁索替尼	0	0	1 (5)	1 (2)
继续的系统cGVHD疗法的类型				
CS, 数量 (%)	17 (100)	16 (100)	21 (100)	54 (100)
入组时的平均泼尼松当量剂量, mg/kg/d	0.22	0.24	0.28	0.25
CNI, 数量 (%)	7 (41)	6 (38)	12 (57)	25 (46)
ECP, 数量 (%)	4 (24)	4 (25)	4 (19)	12 (22)

缩写:ATG,抗胸腺细胞球蛋白;cGVHD,慢性移植物抗宿主病;CNI,钙调磷酸酶抑制剂;CS,皮质类固醇;ECP,体外光分离置换法;MMF,吗替麦考酚酯;MTX,甲氨蝶呤。

功效

[0119] 总反应率。在安全性群体 (N=54) 中,ORR (95% CI) 为65% (51%至77%)。各队列的ORR (95% CI) 是类似的:队列1为65% (38%至86%),队列2为69% (41%至89%),并且队列3为57% (34%至78%) (表3)。亚组和次要终点的功效数据以各队列的合并数据形式呈现。

[0120] 表3. 功效和CS减少

特征	队列1 KD025 200 mg, 每天一 次 (n = 17)	队列2 KD025 200 mg, 一天两 次 (n = 16)	队列3 KD025 400 mg, 每天一 次 (n = 21)	总计 (N = 54)
ORR, % (95% CI)	65 (38至86)	69 (41至89)	62 (38至82)	65 (51至77)
亚组分析, n/N(%, 95% CI)				
≤ 2个先前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)
对先前LOT是难治性的	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个器官受累	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)
临床显著改善 (LSS)^b				
总体, n (% , 95% CI)	9 (53, 28至77)	7 (44, 20至70)	11 (52, 30至74)	27 (50, 36至64)
反应者, 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)
无反应者, 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)
与CS减少所成比例, n (% , 95% CI)	13 (76, 50至93)	9 (56, 30至80)	14 (67, 43至85)	36 (67, 53至79)
CS剂量自基线的平均百分比变化, %				
总体	-50	-36	-47	-45
反应者	-63	-36	-63	-55
无反应者	-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)

缩写:cGVHD,慢性移植物抗宿主病;CS,皮质类固醇;LOT,疗法线;LSS, Lee症状量表;ORR,总反应率。^a疾病严重程度是使用医师报告的整体cGVHD活动性评估表确定的。^bcGVHD症状负荷的变化是通过LSS测量的。症状负荷的临床上有意义的改善被定义为LSS汇总得分减少至少七分。

[0121] 各关键亚组均实现了反应,其中患有重度cGVHD的患者中的ORR为60% (42名中有25名),已经接受≥2个先前系统疗法线的患者中的ORR为66% (35名中有23名),对其在入组之前的最后一个疗法线是难治性的患者中的ORR为63% (35名中有22名),并且≥4个器官受累的患者中的ORR为70% (27名中有19名) (图2)。患者层面的所有反应均为PR;然而,器官特异性分析显示,除肺以外,所有受影响的器官均实现了CR,肺所实现的最佳反应是PR (图3A和图3B)。图3B示出了器官的最佳反应,在400mg每天一次的剂量下,肺实现了三个部分反应。

[0122] 反应总体上是快速的,其中所有反应中>75%的反应在第8周的首次反应评估时实现 (图4)。35个反应中有四个反应在24周的贝鲁舒地尔治疗后发生,其中在肺、关节和/或筋膜、和眼中观察到晚期器官反应 (图5)。

[0123] 具有总反应 (OR) 的参与者的百分比:OR被定义为具有完全反应 (CR) 或部分反应 (PR) 的参与者的百分比。慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 的OR测定基于由临床医生根据2014年美国国立卫生研究院 (NIH) cGVHD临床试验标准共识发展项目进行的cGVHD反应评估。CR被定义为每个器官或部位中的所有表现消退。PR被定义为至少1个器官或部位中有改善,而没有任何其他器官或部位中的进展;以及cGVHD进展被定义为1个或多个器官中有临床上有意义的恶化 (不论其他器官中的改善如何)。时间范围:从首次反应之日起,直到文件记录疾病进展或因任何原因死亡或数据截止,以先发生者为准 (最长持续时间:最多64.2个月)。

[0124] 对mITT群体进行了分析。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔,直到疾病进展、不可接受的毒性或死亡,以先发生者为准 (最长持续时间:64.2

个月)。数据示于下表中。

[0125] 表4. OR

	队列1: 贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒 地尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
具有总反应的参与者的百分比 数量 (95%置信区间) 度量单位 = 参与者百分比	65 (38-86%)	69 (41-89%)	57 (34-78%)

[0126] 反应持续时间 (DOR)。DOR被定义为从首次文件记录反应到首次文件记录从最佳反应恶化时 (例如, CR到PR, 或PR到LR) 的时间 (以周计)。LOR包括未改变 (LOR-U)、混合 (LOR-M) 或进展 (LOR-P) 的反应状态。根据2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目, CR被定义为每个器官或部位中的所有表现消退; PR被定义为至少1个器官或部位中有改善, 而没有任何其他器官或部位中的进展; LOR-M被定义为至少一个器官中有CR或PR, 并伴有另一个器官中的进展, LOR-U被定义为不符合CR、PR、进展或混合反应标准的结局, LOR-P被定义为至少一个器官或部位中有进展, 而在任何其他器官或部位中无反应。使用Kaplan-Meier进行分析。时间范围: 从首次反应之日起, 直到文件记录疾病进展或因任何原因死亡或数据截止, 以先发生者为准 (最长持续时间: 最多64.2个月)。

[0127] 对反应者人群体进行分析, 其中包括接受了至少1剂研究药物并在任何基线后反应评估中实现PR或CR反应的参与者。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔, 直到疾病进展、不可接受的毒性或死亡, 以先发生者为准 (最长持续时间: 64.2个月)。数据示于下表中。

[0128] 表5. DOR

	队列1: 贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地 尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地 尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
DOR 中值 (95%置信区间) 度量单位 = 周	40 (8-na*%)	11 (2-35%)	16 (4-38%)

*由于3 (27.3%) 名参与者被删失, 95% CI上限不可用

[0129] 到下一次治疗的时间 (TTNT)。TTNT被定义为从首次治疗到新的系统cGVHD治疗时的时间 (以月计)。将TTNT删失到最后一次反应评估或长期随访评估 (以较早者为准)。使用Kaplan-Meier生存方法进行分析。时间范围: 从首次治疗时间到新的系统cGVHD治疗或长期随访评估的时间 (以先发生者为准) (最长持续时间: 最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。数据示于下表中。

[0130] 表6. TTNT

	队列1: 贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地 尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地 尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
TTNT 中值 (95%置信区 间) 度量单位 = 月	15 (5-NA*%)	10 (4-19%)	14 (3-NA%)

*由于高百分比的删失,95%置信区间上限不可用。

[0131] 后续的系统cGVHD疗法包括他克莫司、西罗莫司、依鲁替尼、鲁索替尼、体外光分离置换法和吗替麦考酚酯。

[0132] FFS和OS。无失效生存期 (FFS) 和总生存期 (OS)

[0133] 无失效生存期被定义为从第一剂研究药物到开始另一种针对cGVHD的新系统治疗、潜在疾病复发或死亡的时间 (以月计)。如果没有发生此类事件,则将FFS删失到最后一次反应评估或长期随访评估 (以最晚的且可用的为准)。使用Kaplan-Meier生存方法进行分析。对mITT群体进行了分析。时间范围:从第一剂研究药物到开始另一种针对cGVHD的新全身治疗、潜在疾病复发或死亡或数据截止,以先发生者为准 (最长持续时间:最多64.2个月)。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔,直到疾病进展、不可接受的毒性或死亡,以先发生者为准 (最长持续时间:64.2个月)。数据示于下表中。

[0134] 表7.FFS

	队列1: 贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地 尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地 尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
FFS 中值 (95%置信区间) 度量单位 = 月	11 (4-na*%)	10 (4-19%)	10 (3-16%)

*未说明

[0135] 总生存期被定义为从第一剂研究药物到因任何原因死亡的时间 (以月计)。如果没有死亡,则将OS删失到最后一次访视、最后一次长期随访或研究截止日期 (以最晚者为准)。使用Kaplan-Meier生存方法进行分析。时间范围:从第一剂研究药物到因任何原因死亡或数据截止的日期 (以先发生者为准) (最长持续时间:最多64.2个月)。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔,直到疾病进展、不可接受的毒性或死亡,以先发生者为准 (最长持续时间:64.2个月)。数据示于下表中。

[0136] 表8.OS

	队列1: 贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地 尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
OS 中值 (95%置信区间) 度量单位 = 月	NA (40-NA*%)	NA (52-NA%)	NA (23-NA%)

*由于大多数参与者在最终分析时还活着,因此无法提供OS中值和相应的95%上限。

[0137] QOL评估。在50%的患者中观察到在贝鲁舒地尔治疗期间LSS得分的临床上有意义的改善,所述临床上有意义的改善被定义为LSS汇总得分减少 ≥ 7 分。所有患者中有35%的患者(反应者中有37%并且无反应者中有32%) 在连续的评估时报告了LSS得分的临床上有意义的改善。

[0138] 皮质类固醇助减。在贝鲁舒地尔治疗期间,67%的患者减少了皮质类固醇剂量,并且19%完全中止了皮质类固醇疗法。平均皮质类固醇剂量减少了45%。到皮质类固醇疗法中止的中值时间是29周(范围:8-77周)。反应者的平均皮质类固醇剂量减少55%,而无反应者的皮质类固醇剂量减少26%(表3)。

[0139] 最佳总反应(BOR)。BOR被定义为具有CR或PR或缺乏反应(LOR)的参与者,其中LOR包括未改变(LOR-U)、混合(LOR-M)或进展(LOR-P)的反应状态。根据2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目对BOR进行评估。CR被定义为每个器官或部位中的所有表现消退;PR被定义为至少1个器官或部位中有改善,而没有任何其他器官或部位中的进展;LOR-M被定义为至少一个器官中有CR或PR,并伴有另一个器官中的进展,LOR-U被定义为不符合CR、PR、进展或混合反应标准的结局,LOR-P被定义为至少一个器官或部位中有进展,而在任何其他器官或部位中无反应。时间范围:从随机化的日期到首次文件记录进展或因任何原因死亡或数据截止的日期(以先发生者为准)(最长持续时间:最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。数据示于下表中。

[0140] 表9.BOR

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数 测量类型: 参与者计数 度量单位 = 参与者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
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%)

[0141] 通过临床医生报告的cGVHD评估得出整体严重程度评级(GSR)相对于基线的最大改善。GSR评估是通过要求参与者以0至10分的数字评分量表评定其cGVHD症状的疾病严重程度进行的,其中得分0表示“一点也不严重的cGVHD症状”,而得分10表示“可能最严重的cGVHD症状”。使用来自以下9个器官的得分加GSR来定义反应:皮肤、眼、嘴、食道、上胃肠道(GI)道、下胃肠道、肝、肺和关节以及筋膜。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行治疗结束(EOT)访视。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。时间范围:从基线直到治疗结束(即最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔200mg QD,直到疾

病进展、不可接受的毒性或死亡,以先发生者为准(最长持续时间:64.2个月)。数据示于下表中。

[0142] 表10.GSR

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数 测量类型: 参与者计数 度量单位 = 参与者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
-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%)

[0143] 通过cGVHD活动性评估参与者自我报告得出的症状活动性相对于基线具有最大改善的参与者数量。cGVHD症状严重程度由参与者自我报告。要求参与者在最后一周中针对以下问题进行其疾病症状严重程度的评定:最糟糕时的皮肤瘙痒,最糟糕时的口干,最糟糕时的口腔疼痛,最糟糕时的口腔敏感性,对眼睛的主要顺应性,眼睛的症状严重程度。严重程度评级是根据0到10分的数字评级得分进行的,其中0分表示“一点也不严重的cGVHD症状”,而10分表示“可能最严重的cGVHD症状”。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。时间范围:从基线直到治疗结束(即最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。数据示于下表中。

[0144] 表11.通过cGVHD活动性评估参与者自我报告得出的症状活动性相对于基线具有最大改善的参与者数量。

	队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒 地尔400 mg QD
通过cGVHD活动性评估参与者自我报告得出的症状活动性相对于基线具有最大改善的参与者数量。 测量类型：参与者计数 度量单位 = 参与者	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
-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%)

[0145] 每个单独器官中的最佳反应。最佳反应被定义为具有CR或PR的参与者的百分比。根据2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目对反应进行评估；CR被定义为每个器官或部位中的所有表现消退；PR被定义为至少1个器官或部位中有改善，而没有任何其他器官或部位中的进展。对以下9个单独器官进行了器官反应评估：皮肤、眼、嘴、食道、上胃肠道、下胃肠道、肝、肺以及关节和筋膜。时间范围：从随机化直到疾病进展或数据截止，以先发生者为准（最长持续时间：最多64.2个月）。对mITT群体进行了分析。在此处，“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处，在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中：

[0146] 表12. 每个单独器官中的最佳反应

	队列1：贝鲁舒地 尔200 mg QD	队列2：贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒 地尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>16</u>	<u>21</u>
分析的参与者数量 (在每个单独器官中具有 最佳反应的参与者的 百分比)			
皮肤	13名参与者 (23%)	12名参与者 (17%)	15名参与者 (13%)
眼	14名参与者 (36%)	11名参与者 (36%)	17名参与者 (24%)
嘴	13名参与者 (46%)	11名参与者 (46%)	11名参与者 (46%)
食道	2名参与者 (50%)	0名参与者	4名参与者 (25%)
上胃肠道	2名参与者 (100%)	4名参与者 (100%)	2名参与者 (50%)
下胃肠道	1名参与者 (0%)	2名参与者 (100%)	1名参与者 (0%)
肝	0名参与者	2名参与者 (50%)	0名参与者
肺	5名参与者 (0%)	3名参与者 (0%)	10名参与者 (30%)
关节及筋膜	11名参与者	11名参与者	12名参与者
	(55%)	(46%)	(42%)

安全性

[0147] 贝鲁舒地尔是耐受良好的,并且贝鲁舒地尔暴露的患者年龄>56。中值相对剂量强度总体上为98%。各队列的相对剂量强度>95%的患者的百分比分别为77%、63%和71%。9%的患者进行了剂量减少,并且中值减少持续时间为97天(范围:21-859天)。41%的患者进行了剂量中断,并且中值中断持续时间为10天(范围:2-39天)。

[0148] AE与在接受皮质类固醇疗法的患有晚期cGVHD的患者的群体中所预期的AE一致。在≥20%的患者中报告的AE为:上呼吸道感染(46%)、腹泻(33%)、疲劳(33%)、恶心(33%)、肝功能测试升高(33%)、呼吸困难(30%)、头痛(24%)、外周性水肿(24%)、咳嗽(22%)和高血压(20%)(表13)。43%的患者中报告了严重AE,并且在>1%的患者中报告的AE为:呼吸困难(7%)、肺部感染(6%)、缺氧(4%)和流感样疾病(4%)。61%的患者的AE≥3级,其中最常见的是呼吸困难(13%)、肝功能测试升高(7%)、高血糖症(7%)和缺氧(7%)(表13)。在两名患者(4%)中报告了≥3级的血细胞减少症。这些在患者的潜在恶性肿瘤复发时发生,所述患者在其贝鲁舒地尔治疗期间原本维持正常的血细胞计数。

[0149] 表13. 安全性概述

AE, 数量 (%)	队列1 KD025 200 mg 每天一次 (n = 17)	队列2 KD025 200 mg, 一天两次 (n = 16)	队列3 KD025 400 mg, 每天一次 (n = 21)	总计 (N = 54)
任何AE	17 (100)	16 (100)	16 (100)	53 (98)
≥ 3级AE	9 (53)	10 (63)	14 (67)	33 (61)
药物相关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)
药物相关SAE	0	0	0	0
≥ 20% 中的所有分级				
URI	9 (53)	9 (56)	7 (33)	25 (46)
腹泻	6 (35)	5 (31)	7 (33)	18 (33)
恶心	6 (35)	4 (25)	8 (38)	18 (33)
疲劳	6 (35)	3 (19)	9 (43)	18 (33)
ALT/AST升高	11 (65)	5 (31)	2 (10)	18 (33)
呼吸困难	3 (18)	6 (38)	7 (33)	16 (30)
外周性水肿	3 (18)	4 (25)	6 (29)	13 (24)
头痛	4 (24)	3 (19)	6 (29)	13 (24)
咳嗽	1 (6)	4 (25)	7 (33)	12 (22)
高血压	5 (29)	2 (13)	4 (19)	11 (20)
≥ 5% 中的 ≥ 3级				
呼吸困难	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)
贫血	2 (12)	1 (6)	0	3 (6)

缩写: AE, 不良事件; SAE, 严重不良事件; URI, 上呼吸道感染。

[0150] 没有报告关于贝鲁舒地尔的巨细胞病毒 (CMV) 感染或再激活的病例。三名患者由于潜在药物相关AE (队列1: 腹泻和头痛; 队列3: 疲劳) 而中止了贝鲁舒地尔。四名患者 (全部在队列3中) 在研究期间死亡 (继发于白血病复发、肺炎 (未知病原体)、心脏骤停和cGVHD进展), 并且死亡均不归因于贝鲁舒地尔。关于观察到的AE, 没有剂量反应。

[0151] 报告的不良事件。时间范围: 从第一剂研究药物直到最后一剂研究药物后28天 (最长持续时间: 最多64.2个月)。报告的AE和死亡是治疗中出现的AE, 它们从第一剂研究药物直到最后一剂研究药物后28天发展、恶化或变得严重。对研究期间收集的所有入组参与者的全因死亡数据进行了评估。疾病进展相关死亡未报告为AE。参与者在每个28天治疗周期的第1、8、15和22天口服接受贝鲁舒地尔200mg QD, 直到疾病进展、不可接受的毒性或死亡, 以先发生者为准 (最长持续时间: 64.2个月)。数据示于下文三个表格中。

表14. 全因死亡

	队列1 200 mg QD		队列2 200 mg BID		队列3 400 mg QD	
	受影响/有风 险 (%)	事件 数量	受影响/有风 险 (%)	事件 数量	受影响/有风 险 (%)	事件 数量
总全因死 亡	2/17 (11.76%)		3/16 (18.75%)		3/21 (14.29%)	

表15. 严重不良事件

	队列1 200 mg QD		队列2 200 mg BID		队列3 400 mg QD	
	受影响/有 风险 (%)	事件 数量	受影响/有 风险 (%)	事件 数量	受影响/有风 险 (%)	事件 数量
总计	5/17 (29.41%)		6/16 (37.5%)		13/21 (61.9%)	
血液及淋巴系统障碍						
发热性嗜中性粒细胞减少症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心脏障碍						
心脏停搏 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包积液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
胃肠道障碍						
腹壁血肿 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
小肠梗阻 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
一般障碍						
流感样疾患 ^{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
免疫系统障碍						
过敏反应 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0

皮肤慢性移植抗宿主病 ^{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
感染及侵袭						
菌血症 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
蜂窝织炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
柠檬酸杆菌感染 ^{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
寡养单胞菌感染 ^{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
水痘带状疱疹病毒感染 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
检查						
甲型流感病毒测试阳性 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸道病毒测试阳性 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
代谢及营养障碍						
脂肪瘤病 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及结缔组织障碍						
肌无力 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
良性、恶性和未指定的赘生物（包括囊肿和息肉）						
复发的急性淋巴细胞白血血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
复发的白血血病 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
脑脊膜转移 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨髓增生异常综合征 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
神经系统障碍						
腔隙性脑梗死 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
肾脏及泌尿系统障碍						
急性肾损伤 ^{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
尿潴留 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
呼吸系统、胸及纵隔障碍						

急性呼吸衰竭 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
呼吸困难 ^{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
闭塞性细支气管炎 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
胸腔积液 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
社会情况						
伴侣怀孕 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血管障碍						
栓塞 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

†表示通过系统评估收集的事件。

A来自MedDRA 24.1词汇表的术语

表16.其他不良事件

频率阈值,超过该阈值报告其他不良事件:5%

	队列1 200 mg QD		队列2 200 mg BID		队列3 400 mg QD	
	受影响/有 风险 (%)	事件 数量	受影响/有风 险 (%)	事件 数量	受影响/有风 险 (%)	事件数 量
总计	17/17 (100%)		16/16 (100%)		19/21 (90.48%)	
血液及淋巴系统障碍						
贫血 ^{A †}	5/17 (29.41%)	14	4/16 (25%)	8	0/21 (0%)	0
失血性贫血 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
白细胞增多 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板减少症 ^{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
心脏障碍						
心悸 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
心包积液 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
心动过速 ^{A †}	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
耳和迷路障碍						
眩晕 ^{A †}	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
内分泌障碍						
肾上腺功能不全 ^{A †}	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲状腺功能亢进 ^A	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1

性腺功能减退 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
甲状腺功能减退 ^A †	1/17 (5.88%)	2	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
眼部障碍						
睑缘炎 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
结膜出血 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
干眼症 ^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
眼瘙痒 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
睑缘结痂 ^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
流泪增加 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
黄斑变性 ^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
溃疡性角膜炎 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
视力模糊 ^A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
胃肠道障碍						
腹胀 ^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
肛门失禁 ^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
腹泻 ^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
吞咽困难 ^A †	1/17 (5.88%)	1	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	3
牙釉质异常 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
气胀 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	1
胃溃疡 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
胃食管反流病 ^A †	2/17 (11.76%)	2	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
恶心 ^A †	6/17 (35.29%)	10	4/16 (25%)	6	9/21 (42.86%)	12
食道溃疡 ^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
呕吐 ^A †	2/17 (11.76%)	4	3/16 (18.75%)	3	4/21 (19.05%)	4
一般障碍						
乏力 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
导管部位出血 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
寒战 ^A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
疲劳 ^A †	6/17 (35.29%)	7	3/16 (18.75%)	7	10/21 (47.62%)	14
全身水肿 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
体温过低 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
愈合受损 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
流感样疾患 ^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
水肿 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
外周水肿 ^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
发热 ^A †	1/17 (5.88%)	3	3/16 (18.75%)	6	3/21 (14.29%)	3
免疫系统障碍						
造影剂过敏 ^A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
胃肠道中的移植 物抗宿主病 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
感染及侵袭						
支气管炎 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
结膜炎 ^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
爱波斯坦-巴尔病 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
睑腺炎 ^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	3	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

	(11.76%)					
肺炎 ^A †	1/17 (5.88%)	2	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
肺炎呼吸道合胞病毒 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
假单胞菌感染 ^A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0
脓疱疹 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
呼吸道合胞病毒感染 ^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
鼻窦炎 ^A †	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	4	1/21 (4.76%)	1
足癣 ^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
损伤、中毒及手术并发症						
挫伤 ^A †	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
角膜擦伤 ^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
韧带扭伤 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肢体损伤 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
用药过量 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮肤擦伤 ^A †	0/17 (0%)	0	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	2
脊柱压缩性骨折 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
牙齿折裂 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
输血反应 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血管通路并发症 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
检查						
丙氨酸转氨酶升高 ^A †	6/17 (35.29%)	12	3/16 (18.75%)	4	2/21 (9.52%)	2
天冬氨酸转氨酶升高 ^A †	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
血碱性磷酸酶升高 ^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
血胆固醇升高 ^A †	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血肌酸升高 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血肌酸磷酸激酶 升高 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
血肌酐升高 ^A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	2/21 (9.52%)	2
支气管镜检查 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
γ-谷氨酰转移酶升 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
嗜中性粒细胞计 数降低 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
血小板计数降低 ^A †	1/17 (5.88%)	3	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
尿红细胞阳性 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿量减少 ^A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
体重下降 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	2/21 (9.52%)	4
体重增加 ^A †	3/17 (17.65%)	9	1/16 (6.25%)	2	1/21 (4.76%)	4
白细胞计数降低 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	2
代谢及营养障碍						
食欲下降 ^A †	2/17 (11.76%)	4	2/16 (12.5%)	2	4/21 (19.05%)	4
脱水 ^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
高钾血症 ^A †	3/17 (17.65%)	7	2/16 (12.5%)	2	3/21 (14.29%)	4
高甘油三酯血症 ^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
低钙血症 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	4	1/21 (4.76%)	1
低钾血症 ^A †	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	0/21 (0%)	0
低镁血症 ^A †	1/17 (5.88%)	1	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
低钠血症 ^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
2型糖尿病 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肌肉骨骼及结缔组织障碍						
关节痛 ^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
关节运动范围减小 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
肌肉痉挛 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	6/21 (28.57%)	6
肌无力 ^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
颈痛 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨坏死 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
骨质减少 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
骨质疏松症 ^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
胸椎管狭窄 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
良性、恶性和未指定的赘生物 (包括囊肿和息肉)						
基底细胞癌 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
复发的霍奇金病 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
复发的白血病 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮肤乳头状瘤 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
皮肤鳞状细胞癌 ^A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	0/21 (0%)	0
神经系统障碍						
平衡障碍 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
头晕 ^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
头痛 ^A †	4/17 (23.53%)	4	3/16 (18.75%)	3	6/21 (28.57%)	8
感觉减退 ^A †	1/17 (5.88%)	2	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
偏头痛 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0

肌肉痉挛状态 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
周围神经病 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	2
感觉异常 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
周围感觉神经病 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
晕厥前 ^A †	0/17 (0%)	0	3/16 (18.75%)	3	0/21 (0%)	0
不宁腿综合征 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
震颤 ^A †	2/17 (11.76%)	3	1/16 (6.25%)	2	3/21 (14.29%)	4
精神障碍						
焦虑 ^A †	1/17 (5.88%)	1	2/16 (12.5%)	3	3/21 (14.29%)	3
抑郁症 ^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
肾脏及泌尿系统障碍						
急性肾损伤 ^A †	1/17 (5.88%)	4	2/16 (12.5%)	2	2/21 (9.52%)	6
慢性肾脏疾病 ^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
肾病综合征 ^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
尿频 ^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
肾衰竭 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
尿潴留 ^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
生殖系统及乳腺障碍						
良性前列腺增生 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
勃起功能障碍 ^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
睾丸疼痛 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
睾丸肿胀 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0

呼吸系统、胸及纵隔障碍						
急性呼吸窘迫综合征 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
肺不张 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
支气管分泌物滞留 ^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
呼吸困难 ^A †	2/17 (11.76%)	2	5/16 (31.25%)	7	6/21 (28.57%)	6
劳力性呼吸困难 ^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
胸腔积液 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
湿性咳嗽 ^A †	2/17 (11.76%)	2	2/16 (12.5%)	7	1/21 (4.76%)	2
肺肿块 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
鼻窦痛 ^A †	2/17 (11.76%)	2	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
上气道咳嗽综合征 ^A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	2	1/21 (4.76%)	1
皮肤及皮下组织类障碍						
光线性角化病 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	1/21 (4.76%)	1
水疱 ^A †	0/17 (0%)	0	2/16 (12.5%)	3	1/21 (4.76%)	1
药疹 ^A †	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
皮肤干燥 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
毛发生长异常 ^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
指甲障碍 ^A †	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
瘙痒 ^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
红斑性皮疹 ^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

皮肤病变 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
血管障碍						
栓塞 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	1/21 (4.76%)	1
潮红 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
热潮红 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
高血压 ^{A †}	5/17 (29.41%)	8	2/16 (12.5%)	5	4/21 (19.05%)	6
外周寒冷 ^{A †}	1/17 (5.88%)	1	0/16 (0%)	0	0/21 (0%)	0
静脉炎 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	1	0/21 (0%)	0
上腔静脉综合征 ^{A †}	0/17 (0%)	0	1/16 (6.25%)	2	0/21 (0%)	0

†表示通过系统评估收集的事件。

A来自MedDRA 24.1词汇表的术语

[0154] 具有治疗中出现的不良事件 (TEAE) 和治疗中出现的严重不良事件 (TESAE) 的参与者的数量。不良事件 (AE) 被定义为在接受研究药物的参与者中发生的且不一定与治疗有因果关系的任何不希望的医学事件。严重不良事件 (SAE) 是在任何剂量下引起或呈现为以下现象的任何不希望的医学事件：导致死亡，危及生命，需要住院治疗或延长现有住院时间，导致持续或严重的残疾/失能，为先天性异常/出生缺陷，为医学上重要的事件。TEAE被定义为在TEAE期（定义为从第一剂研究治疗直到最后一剂研究药物后28天的时间）期间发展、恶化或变得严重的AE。TEAE包括SAE和非SAE二者。时间范围：从第一剂研究治疗直到最后一剂研究药物后28天（最长持续时间：最多64.2个月）。对安全性群体进行分析，包括所有接受至少1剂研究药物的参与者。数据示于下表中。

[0155] 表17. 具有治疗中出现的不良事件 (TEAE) 和治疗中出现的严重不良事件 (TESAE) 的参与者的数量

	队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒 舒地尔400 mg QD
具有治疗中出现的不良事件 (TEAE) 和治疗中出现的严重不良事件 (TESAE) 的参与者的数量 测量类型：参与者计数 度量单位 = 参与者	<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

[0156] 在对各队列的外周血单核细胞的探索性PD分析中，CD41⁺ Treg的百分比在早期截止贝鲁舒地尔治疗的第2周期第1天展现出增长趋势。还观察到Th17细胞同时减少。Th17细胞继续减少，直至C4D1至C6D25。CD41⁺ Treg的百分比继续增长，直至C4D1和C7D1，如(图6)所示。由于样本量小，关于类固醇剂量的相关数据有限，无法进行任何统计分析。

[0157] 此研究首次评价了对患有cGVHD的人类患者的贝鲁舒地尔治疗。包括cGVHD的所有表型,没有对炎性或纤维化表现提出要求。用贝鲁舒地尔治疗的患有晚期多器官cGVHD的患者实现了65%的总反应率(ORR),而且(生活质量)QOL改善,皮质类固醇剂量减少,并且毒性有限。在样本量相对小的情况下,各队列的ORR没有差异。

[0158] 贝鲁舒地尔实现的反应率是有意义的并且在各亚组间是一致的,这些亚组包括患有重度cGVHD的患者、已经接受了 ≥ 2 个先前系统疗法线的患者、对其在入组之前的最后一个疗法线是难治性的患者、以及 ≥ 4 个器官受累的患者。在患有非重度cGVHD的患者中,ORR为83%,这表明需要进一步研究贝鲁舒地尔如何可以使患者在其疾病早期受益。患者层面的所有反应均为PR;没有实现CR。然而,鉴于此患者群体中纤维化cGVHD表现的严重程度和范围,没有预期到所有器官都实现CR,因为眼、嘴、肺、或关节和/或筋膜的一些晚期纤维化变化可能是不可逆的。在除肺以外的所有器官中观察到CR,其中肺实现了PR。

[0159] 贝鲁舒地尔反应动力学表明大多数反应者在接受贝鲁舒地尔之后8周内快速地实现反应。贝鲁舒地尔是耐受良好的,并且所有反应者的中值DOR为35周。能否坚持疗法取决于干预的安全性和长期耐受性概况。中值治疗持续时间为8个月(范围:1-39个月)。28%的患者继续坚持贝鲁舒地尔持续 >18 个月。没有报告CMV感染或再激活,尽管57%的患者是CMV血清阳性的。各队列的TEAE和 ≥ 3 级的TEAE的发生率是相似的。耐受良好的疗法和诱导反应的功效益的组合转化为82%的2年期OS率、14个月的中值TTNT、以及在6个月和12个月时分别为76%和47%的FFS率。

[0160] 在由cGVHD Consortium进行的前瞻性研究中,一线疗法后具有反应(CR/PR)的12个月FFS为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(1-3个先前疗法线之后),具有反应的12个月FFS率为24%。

[0161] 在本实施例的研究中,贝鲁舒地尔疗法与皮质类固醇助减作用相关。目前的治疗范例依赖于皮质类固醇作为疗法的主要手段;然而,相关的长期毒性强制使用最低的可能剂量或只要有可能就中止。皮质类固醇疗法的使用与生活质量紧密相关,因为皮质类固醇疗法的副作用概况造成患者症状负荷。在贝鲁舒地尔的反应者和无反应者中均观察到皮质类固醇剂量减少。大约20%的患者能够在贝鲁舒地尔治疗期间中止皮质类固醇疗法。即使在不存在NIH定义的反应的情况下,患者也经历临床受益,如通过LSS得分改善或皮质类固醇剂量减少所证明的。

[0162] 皮质类固醇剂量相对于基线的变化。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效最后一次非缺失值。对mITT群体进行分析,其中“分析的参与者总数量”=具有此结局度量可用数据的参与者。时间范围:基线直到治疗结束(即最多64.2个月)。数据示于下表中。

[0163] 表18.皮质类固醇剂量相对于基线的变化

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>19</u>
皮质类固醇剂量相对于基线的变化 平均值 (标准差) 度量单位 (毫克/千克/天)	-0.110 (0.101)	-0.111 (0.147)	-0.116 (0.152)

[0164] 钙调磷酸酶抑制剂 (CNI) 相对于基线的变化。钙调磷酸酶抑制剂包括系统性他克莫司和环孢菌素。本结局测量中报告了在基线时服用CNI并在研究期间与基线相比减少和停用CNI的参与者的数量。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。时间范围: 基线直到治疗结束 (即最多64.2个月)。数据示于下表中。

[0165] 表19. CNI

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>6</u>	<u>6</u>	<u>11</u>
CNI剂量减少的参与者	5 (83%)	5 (83%)	6 (55%)
停用CNI的参与者	0 (0%)	1 (17%)	3 (27%)

[0166] 到反应所用的时间 (TTR) 到反应所用的时间测量为从第一剂研究药物到首次文件记录反应时的时间 (以周计)。反应被定义为受试者在任何基线后反应评估中实现PR或CR。根据2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目; CR被定义为每个器官或部位中的所有表现消退, 并且PR被定义为至少1个器官或部位中有改善而没有任何其他器官或部位中的进展。时间范围: 从首次治疗到首次文件记录反应或数据截止的时间 (以先发生者为准) (最长持续时间: 最多64.2个月)。分析是对反应者群体进行的。数据示于下表中:

[0167] 表20.

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数	<u>11</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
TTR 中值 (全范围) 度量单位 (周)	8.14 (7.9至26.1)	8.14 (4.1至40.0)	8.07 (4.1至67.0)

[0168] 在此研究中, 肺、关节和/或筋膜、和眼中有纤维化表现的患者中实现了反应。在一些病例中, 这些反应是在治疗24周后观察到的, 这进一步强调了维持有效疗法以实现临床益处的需求, 特别是对于患有难以治疗的疾病的患者。因为200-mg每天一次的较低贝鲁舒地尔剂量同样安全且有效, 所以在实施例2所述的研究中, 将所述剂量进一步与200-mg一天两次的剂量进行比较以得出最终剂量推荐。

[0169] 在指定时间点, 根据Lee cGVHD症状量表的整体得分相对于基线的变化。Lee

cGVHD症状量表为患者报告的症状量表,用于测量症状负荷,具有7个子量表(皮肤、眼和嘴、呼吸、饮食和消化、肌肉和关节、能量、以及精神和情感),评定如下:0-完全不,1-轻微,2-中度,3-相当多,4-极其,值越低代表结局越好。将每个子量表的得分标准化为范围为0至100的得分,其中越高的得分=越差的症状。整体得分计算为这7个子量表的平均值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行E0T访视。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。时间范围:基线,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周期的第1天,和E0T(即,任何时间,最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处,在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

[0170] 表21.在指定时间点,根据Lee cGvHD症状量表的整体得分相对于基线的变化

		队列1：贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在指定时间点，根据Lee cGvHD症状量表的整体得分相对于基线的变化				
平均值（标准差）				
度量单位：在量表上的得分				
第2周期，第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	8名参与者
		---	---	-5.2 (6.3)
第3周期，第1天	分析的数量	16名参与者	12名参与者	16名参与者
		-3.0 (8.5)	0.5 (7.3)	-4.3 (8.2)
第4周期，第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	9名参与者
		---	---	-2.7 (8.2)
第5周期，第1天	分析的数量	13名参与者	10名参与者	12名参与者
		-3.7 (11.0)	-3.7 (7.0)	-0.5 (10.8)
第6周期，第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	12名参与者
		---	---	-0.8 (9.3)
第7周期，第1天	分析的数量	10名参与者	9名参与者	12名参与者
		-4.9 (8.4)	-2.2 (8.8)	-2.0 (12.3)
第8周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	11名参与者
		---	-7.1 (10.1)	-2.9 (10.9)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第9周期, 第1天	分析的数量	8名参与者	7名参与者	10名参与者
		-3.7 (10.7)	-4.2 (5.5)	-3.6 (10.2)
第10周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	4名参与者	9名参与者
		---	-2.7 (6.1)	-3.7 (9.9)
第11周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	6名参与者	9名参与者
		-3.4 (11.5)	-5.5 (6.0)	-4.5 (6.1)
第12周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	5名参与者	8名参与者
		-3.9 (8.1)	-7.6 (7.7)	-2.8 (6.0)
第13周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	5名参与者	21名参与者
		-5.8 (14.7)	-5.9 (8.8)	-0.6 (7.1)
第14周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	5名参与者	7名参与者
		-1.6 (17.1)	-5.0 (7.3)	-1.5 (7.7)
第15周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	4名参与者	7名参与者
		-4.8 (15.8)	-6.8 (7.0)	-3.2 (8.2)
第16周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	4名参与者
		-4.6 (16.1)	-6.9 (7.6)	1.9 (7.9)
第17周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	5名参与者
		-4.1 (17.2)	-10.1 (5.5)	0.0 (12.5)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第18周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	3名参与者
		-2.3 (17.6)	-11.5 (8.4)	-2.3 (7.8)
第19周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	4名参与者
		-7.7 (19.6)	-9.9 (7.8)	-6.6 (9.9)
第20周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	3名参与者
		-4.6 (22.0)	-9.0 (10.3)	-2.8 (5.6)
第21周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	4名参与者
		-3.1 (19.1)	-7.5 (10.7)	-4.0 (7.9)
第22周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	2名参与者	3名参与者
		-4.1 (18.9)	-14.5 (9.1)	-3.6 (5.0)
第23周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	2名参与者	4名参与者
		-4.1 (19.1)	-11.6 (9.3)	-6.2 (7.7)
第24周期, 第1天	分析的数量	4名参与者	1名参与者	2名参与者
		-6.7 (21.0)	-18.7 (---)	-5.6 (5.7)
第25周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		2.2 (18.8)	-12.4 (8.2)	-8.4 (3.4)
第26周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	0名参与者	1名参与者
		1.3 (14.3)	---	0.2 (---)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第27周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		-3.5 (25.3)	-13.2 (6.6)	-6.0 (9.6)
第28周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	0名参与者	1名参与者
		4.4 (13.4)	---	2.6 (---)
第29周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		-2.8 (23.7)	-11.0 (7.3)	-3.7 (13.0)
第30周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.0 (7.5)	---	---
第31周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-4.8 (27.9)	-15.6 (4.3)	-12.9 (---)
第32周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	0名参与者	0名参与者
		10.3 (6.9)	---	---
第33周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		0.5 (20.7)	-13.5 (9.0)	-12.9 (---)
第34周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	0名参与者	0名参与者
		13.5 (3.6)	---	---
第35周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-2.5 (23.3)	-11.0 (12.4)	-12.9 (---)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第36周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	0名参与者	0名参与者
		7.5 (6.4)	---	---
第37周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	0名参与者
		-5.3 (29.0)	-13.6 (8.1)	---
第38周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.1 (5.2)	---	---
第39周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-6.2 (25.9)	-14.3 (8.5)	-12.9 (---)
第40周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.7 (---)	---	---
第41周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		-25.7 (---)	-19.3 (---)	-12.9 (---)
第42周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.6 (---)	---	---
第43周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		-20.4 (---)	-19.9 (---)	-12.9 (---)
第44周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.3 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第45周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	1名参与者
		---	---	-12.3 (---)
第46周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.6 (---)	---	---
第47周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		-6.8 (---)	-16.8 (---)	-12.9 (---)
第48周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.4 (---)	---	---
第49周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	1名参与者
		---	-15.4 (---)	-14.3 (---)
第50周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.5 (---)	---	---
第51周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		-12.0 (---)	---	-12.9 (---)
第52周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		6.0 (---)	---	---
第53周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-19.2 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第54周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.9 (---)	---	---
第55周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-16.8 (---)	---	---
第56周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		1.8 (---)	---	---
第57周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-17.6 (---)	---	---
第58周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.4 (---)	---	---
第59周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-12.7 (---)	---	---
第60周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.2 (---)	---	---
第61周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-19.3 (---)	---	---
第62周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.4 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第63周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-18.0 (---)	---	---
第67周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-21.9 (---)	---	---
EOT	分析的数量	10名参与者	8名参与者	10名参与者
		-4.3 (11.7)	-2.4 (10.9)	2.5 (11.9)

[0171] 在每个指定的时间点,第1秒用力呼气量 (FEV1) 占预计值百分比相对于基线的变化。FEV1是通过肺量计法测量的在用力呼气的下一秒从肺部呼出的空气量。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。时间范围:基线,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周期的第1天,EOT(即,任何时间,最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处,在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

[0172] 表22. 在每个指定的时间点,第1秒用力呼气量 (FEV1) 占预计值百分比相对于基线的变化

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在每个指定的时间点, 第1秒用力呼气量 (FEV1) 占预计值百分比相对于基线的变化				
平均值 (标准差)				
度量单位:				
FEV1 占预计值百分比				

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第2周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	4名参与者
		---	---	-4.8 (6.7)
第3周期, 第1天	分析的数量	16名参与者	14名参与者	12名参与者
		1.1 (4.8)	-1.8 (7.1)	-1.5 (6.2)
第4周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	21名参与者
		---	---	-0.2 (8.4)
第5周期, 第1天	分析的数量	13名参与者	11名参与者	12名参与者
		-3.3 (8.0)	-5.0 (6.5)	0.5 (5.9)
第6周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	8名参与者
		---	---	-0.9 (6.4)
第7周期, 第1天	分析的数量	11名参与者	9名参与者	13名参与者
		-3.5 (4.6)	-2.6 (9.4)	-0.9 (11.8)
第8周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	7名参与者
		---	1.0 (---)	-1.1 (8.0)
第9周期, 第1天	分析的数量	9名参与者	8名参与者	10名参与者
		-1.7 (6.8)	-5.9 (11.7)	-3.0 (11.8)
第10周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	6名参与者
		---	-6.0 (8.5)	2.7 (3.9)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第11周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	6名参与者	8名参与者
		-4.3 (5.2)	-4.0 (8.5)	-4.4 (15.8)
第12周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	7名参与者
		-2.0 (---)	-1.0 (---)	0.3 (3.6)
第13周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	4名参与者	8名参与者
		-5.9 (9.3)	-2.5 (14.7)	-3.5 (13.2)
第14周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	7名参与者
		2.0 (---)	0.0 (---)	-5.1 (9.1)
第15周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	8名参与者
		-6.7 (11.7)	-2.3 (5.1)	-6.1 (12.6)
第16周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	2名参与者	4名参与者
		2.0 (---)	-8.0 (15.6)	-4.5 (7.3)
第17周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	7名参与者
		-5.3 (9.1)	-6.0 (7.2)	-7.9 (15.5)
第18周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-7.5 (10.6)	4.0 (6.0)
第19周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	4名参与者
		-5.2 (9.9)	-6.3 (5.5)	0.5 (8.5)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第20周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-8.0 (7.1)	4.0 (10.4)
第21周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	1名参与者	21名参与者
		-7.4 (10.6)	0.0 (---)	-10.0 (19.8)
第22周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	2名参与者
		---	-11.0 (1.4)	-6.0 (17.0)
第23周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	2名参与者	4名参与者
		-4.3 (14.6)	-12.5 (4.9)	-4.8 (11.2)
第24周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		2.0 (---)	-18.0 (---)	-19.0 (---)
第25周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		-11.0 (15.6)	-12.5 (3.5)	-5.0 (11.4)
第26周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		0.0 (---)	---	---
第27周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		-6.5 (13.4)	-17.0 (9.9)	-10.0 (17.0)
第29周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		-0.5 (9.2)	17.0 (11.3)	0.0 (1.4)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第30周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		3.0 (---)	---	---
第31周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-3.5 (12.0)	-19.5 (10.6)	-4.0 (---)
第32周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		1.0 (---)	---	---
第33周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	0名参与者
		5.0 (5.7)	-1.0 (33.9)	---
第34周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
第35周期, 第1天	分析的数量	17名参与者	2名参与者	1名参与者
		5.0 (0.0)	-2.5 (30.4)	-4.0 (---)
第36周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		3.0 (---)	---	5.0 (---)
第37周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	0名参与者
		-1.0 (---)	-22.0 (---)	---
第38周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		1.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第39周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		10.0 (2.8)	-23.0 (11.3)	-5.0 (---)
第40周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-1.0 (---)	---	---
第41周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		15.0 (---)	---	---
第43周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		16.0 (---)	-21.0 (---)	-7.0 (---)
第47周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		5.0 (---)	---	-5.0 (---)
第48周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		3.0 (---)	---	---
第49周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		8.0 (---)	---	-2.0 (---)
第51周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		8.0 (---)	---	---
第52周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		0.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第53周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.0 (---)	---	---
第54周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第55周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		13.0 (---)	---	---
第56周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第57周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		13.0 (---)	---	---
第58周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第60周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第61周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		10.0 (---)	---	---
第62周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第63周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		13.0 (---)	---	---
第67周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析的数量	12名参与者	10名参与者	9名参与者
		-1.4 (9.0)	-10.1 (15.7)	-7.4 (14.9)

[0173] 在每个指定时间点用力肺活量 (FVC) 占预计值百分比相对于基线的变化。FVC是通过肺量计法测量的在肺功能测试期间从肺部呼出的空气总量 (以升计), 用于评估与疾病状态相关的肺功能变化。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效最后一次非缺失值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。时间范围: 基线, 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周期的第1天, EOT (即, 任何时间, 最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处, “分析的数量” = 每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处, 在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

[0174] 表23. 在每个指定时间点用力肺活量 (FVC) 占预计值百分比相对于基线的变化

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在每个指定时间点用力肺活量 (FVC) 占预计值百分比相对于基线的变化				
平均值 (标准差)				
度量单位:				
FVC 占预计值百分比				
第2周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	21名参与者

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
		---	---	-5.5 (9.9)
第3周期, 第1天	分析的数量	16名参与者	14名参与者	12名参与者
		0.5 (3.8)	-2.4 (6.0)	-3.0 (6.7)
第4周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	6名参与者
		---	---	-0.2 (8.6)
第5周期, 第1天	分析的数量	13名参与者	11名参与者	12名参与者
		-0.5 (7.1)	-4.3 (5.2)	1.6 (6.3)
第6周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	8名参与者
		---	---	0.8 (9.5)
第7周期, 第1天	分析的数量	11名参与者	9名参与者	13名参与者
		-2.9 (5.2)	-1.3 (6.4)	2.3 (9.7)
第8周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	7名参与者
		---	2.0 (---)	0.4 (8.9)
第9周期, 第1天	分析的数量	9名参与者	8名参与者	10名参与者
		0.4 (5.1)	-2.9 (5.5)	-0.8 (9.5)
第10周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	6名参与者
		---	-5.0 (8.5)	4.7 (4.9)
第11周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	6名参与者	8名参与者
		-1.1 (7.3)	-2.7 (5.6)	-4.4 (12.0)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第12周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	7名参与者
		2.0 (---)	1.0 (---)	0.7 (5.8)
第13周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	4名参与者	8名参与者
		-2.4 (7.9)	-3.3 (15.4)	-4.9 (9.8)
第14周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	7名参与者
		11.0 (---)	2.0 (---)	-2.7 (7.1)
第15周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	8名参与者
		-3.7 (10.4)	-3.3 (5.5)	-4.8 (11.5)
第16周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	2名参与者	4名参与者
		16.0 (---)	-6.0 (19.8)	-6.5 (6.5)
第17周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	7名参与者
		-3.2 (6.3)	-3.0 (11.8)	-5.6 (12.8)
第18周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-7.5 (9.2)	4.0 (4.0)
第19周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	4名参与者
		-2.3 (6.8)	-5.3 (4.7)	0.8 (5.1)
第20周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-10.5 (2.1)	-2.0 (5.6)
第21周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	1名参与者	5名参与者

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
		-3.2 (8.1)	-3.0 (---)	-6.6 (17.0)
第22周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	2名参与者
		---	-11.0 (0.0)	-6.0 (8.5)
第23周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	2名参与者	4名参与者
		0.0 (12.3)	-11.0 (2.8)	-1.8 (10.6)
第24周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		4.0 (---)	-13.0 (---)	-15.0 (---)
第25周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		-7.0 (11.3)	-10.5 (3.5)	-1.3 (11.7)
第26周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第27周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		-2.0 (4.2)	-18.0 (12.7)	-4.0 (21.2)
第29周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	2名参与者
		2.5 (4.9)	-11.0 (---)	6.0 (1.4)
第30周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第31周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		1.5 (3.5)	-15.5 (7.8)	-4.0 (---)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第32周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
第33周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	0名参与者
		11.0 (0.0)	-17.5 (7.8)	---
第34周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		6.0 (---)	---	---
第35周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		11.0 (5.7)	-15.0 (11.3)	-3.0 (---)
第36周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		5.0 (---)	---	2.0 (---)
第37周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	0名参与者
		7.0 (---)	-24.0 (---)	---
第38周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
第39周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		12.5 (0.7)	-20.5 (12.0)	-1.0 (---)
第40周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		3.0 (---)	---	---
第41周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
		15.0 (---)	---	---
第43周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		17.0 (---)	-18.0 (---)	-4.0 (---)
第47周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		5.0 (---)	---	-2.0 (---)
第48周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第49周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		6.0 (---)	---	2.0 (---)
第51周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.0 (---)	---	---
第52周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		3.0 (---)	---	---
第53周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		8.0 (---)	---	---
第54周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第55周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		13.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第56周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		7.0 (---)	---	---
第57周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		14.0 (---)	---	---
第58周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		7.0 (---)	---	---
第60周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		8.0 (---)	---	---
第61周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		12.0 (---)	---	---
第62周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第63周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		12.0 (---)	---	---
第67周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		14.0 (---)	---	---
EOT	分析的数量	12名参与者	10名参与者	9名参与者
		-2.5 (10.3)	-8.4 (9.2)	-7.8 (14.7)

[0175] 在每个指定时间点, 血红蛋白 (HGB) 占预计值百分比校正的肺一氧化碳弥散量 (DLco) 相对于基线的变化。DLco 是对肺部将气体从空气转移到血液的能力的测量。对此度量, 报告了肺一氧化碳弥散量 (校正的血红蛋白水平占预计值百分比) 相对于基线的变化。

基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。时间范围：基线,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周期的第1天,EOT(即,任何时间,最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处,在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

[0176] 表24. 在每个指定时间点,血红蛋白 (HGB) 占预计值百分比校正的肺一氧化碳弥散量 (DLco) 相对于基线的变化

		队列1: 贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在每个指定时间点, 血红蛋白 (HGB) 占预计值百分比校正的肺一氧化碳弥散量 (DLco) 相对于基线的变化				
平均值 (标准差)				
度量单位:	HGB 占预计值 百分比校正的 DLco			
第2周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	4名参与者
		---	---	-5.243 (9.830)
第3周期, 第1天	分析的数量	14名参与者	14名参与者	9名参与者
		4.545 (22.991)	-0.638 (7.059)	-3.928 (9.492)
第4周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	5名参与者
		---	---	0.278 (9.683)
第5周期, 第1天	分析的数量	12名参与者	12名参与者	9名参与者

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
		4.635 (23.989)	-4.462 (23.621)	-4.111 (9.138)
第6周期，第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	7名参与者
		---	---	-3.143 (10.385)
第7周期，第1天	分析的数量	10名参与者	8名参与者	7名参与者
		1.521 (19.836)	6.184 (9.436)	-4.275 (11.464)
第8周期，第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	6名参与者
		---	3.554 (---)	-3.787 (11.983)
第9周期，第1天	分析的数量	9名参与者	8名参与者	8名参与者
		-4.514 (7.401)	2.570 (8.902)	-2.540 (11.897)
第10周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	5名参与者
		---	4.343 (3.144)	1.328 (8.887)
第11周期，第1天	分析的数量	6名参与者	6名参与者	7名参与者
		-0.625 (7.262)	6.582 (10.695)	-2.720 (10.920)
第12周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者
		0.531 (---)	4.076 (---)	-1.378 (6.364)
第13周期，第1天	分析的数量	7名参与者	4名参与者	7名参与者

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
		-5.548 (12.175)	1.882 (7.522)	2.091 (13.290)
第14周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者
		12.916 (---)	0.358 (---)	0.309 (11.651)
第15周期，第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	7名参与者
		0.228 (15.731)	1.125 (5.927)	-5.309 (11.514)
第16周期，第1天	分析的数量	1名参与者	2名参与者	4名参与者
		48.465 (---)	-6.618 (15.443)	-6.840 (15.053)
第17周期，第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	6名参与者
		-1.018 (9.226)	8.458 (6.229)	-10.865 (13.346)
第18周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	15.543 (11.753)	-3.174 (3.106)
第19周期，第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	3名参与者
		-2.293 (5.763)	1.824 (8.539)	-2.020 (2.436)
第20周期，第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	3名参与者
		---	-14.692 (---)	-13.517 (5.936)
第21周期，第1天	分析的数量	5名参与者	1名参与者	4名参与者

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
		-2.778 (8.187)	-10.661 (---)	-12.354 (12.800)
第22周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	2名参与者
		---	3.347 (3.560)	-17.222 (16.947)
第23周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		0.354 (1.844)	-15.184 (20.181)	-2.219 (10.614)
第24周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		6.945 (---)	-18.095 (---)	-11.430 (---)
第25周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-4.461 (19.865)	6.289 (2.469)	-13.392 (---)
第26周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.715 (---)	---	---
第27周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-8.047 (24.788)	-9.914 (15.387)	-11.154 (---)
第29周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		-6.701 (1.671)	-18.814 (24.960)	8.613 (---)
第31周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		2.343 (20.988)	-0.800 (17.528)	10.833 (---)

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
第32周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.586 (---)	---	---
第33周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	0名参与者
		9.901 (9.954)	-5.962 (10.550)	---
第34周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.863 (---)	---	---
第35周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		13.867 (1.309)	-0.426 (6.677)	5.088 (---)
第36周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		4.166 (---)	---	10.372 (---)
第37周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	0名参与者
		9.306 (---)	-19.228 (---)	---
第39周期，第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		14.754 (0.649)	-6.813 (12.810)	5.902 (---)
第40周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.586 (---)	---	---
第41周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		22.884 (---)	---	---

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
第43周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		15.213 (---)	8.775 (---)	16.351 (---)
第47周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.660 (---)	---	---
第49周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-3.599 (---)	---	---
第51周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		11.734 (---)	---	---
第53周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		10.292 (---)	---	---
第55周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		16.550 (---)	---	---
第61周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		17.682 (---)	---	---
第62周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.170 (---)	---	---
第63周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		26.215 (---)	---	---

		队列1：贝鲁舒 地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
第67周期，第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		41.384 (---)	---	---
EOT	分析的数量	9名参与者	6名参与者	7名参与者
		-1.962 (11.426)	0.985 (5.919)	-10.371 (14.208)

[0177] 在每个指定时间点肺总量 (TLC) 占预计值百分比相对于基线的变化。TLC是在以最大力量吸气时肺部的空气量。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。时间范围：基线,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周期的第1天,EOT(即,任何时间,最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处,在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

表25. 在每个指定时间点肺总量 (TLC) 占预计值百分比相对于基线的变化

		队列1：贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒 地尔200 mg BID	队列3：贝鲁 舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在每个指定时间点肺总量 (TLC) 占预计值百分比相对于基线的变化				
平均值 (标准差)				
度量单位： TLC 占预计值百分比				
第2周期，第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	4名参与者
		---	---	-9.0 (13.4)
第3周期，第1天	分析的数量	14名参与者	12名参与者	12名参与者
		1.6 (11.9)	1.9 (8.5)	-0.6 (14.8)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第4周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	6名参与者
		---	---	3.3 (14.0)
第5周期, 第1天	分析的数量	13名参与者	9名参与者	10名参与者
		-2.6 (16.8)	-7.2 (10.5)	-1.7 (11.2)
第6周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	7名参与者
		---	---	-4.4 (11.6)
第7周期, 第1天	分析的数量	11名参与者	7名参与者	12名参与者
		-3.7 (6.6)	-4.4 (6.3)	-2.6 (13.4)
第8周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	6名参与者
		---	-5.0 (---)	-0.2 (12.9)
第9周期, 第1天	分析的数量	9名参与者	8名参与者	10名参与者
		-2.9 (6.1)	-6.0 (8.5)	-0.9 (15.8)
第10周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	5名参与者
		---	-18.5 (6.4)	3.6 (14.7)
第11周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	6名参与者	8名参与者
		0.7 (4.3)	-5.2 (11.2)	-3.0 (19.7)
第12周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者
		-9.0 (---)	0.0 (---)	-8.0 (14.2)

		队列1：贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒地尔400 mg QD
第13周期，第1天	分析的数量	7名参与者	4名参与者	8名参与者
		-0.3 (7.1)	-10.3 (18.7)	-3.3 (17.6)
第14周期，第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者
		23.0 (---)	-7.0 (---)	-5.8 (16.5)
第15周期，第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	7名参与者
		-2.8 (10.8)	-1.0 (5.6)	-7.0 (12.0)
第16周期，第1天	分析的数量	1名参与者	2名参与者	4名参与者
		-3.0 (---)	-14.0 (12.7)	-15.5 (9.5)
第17周期，第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	7名参与者
		-3.0 (6.2)	-17.0 (11.4)	-18.1 (15.6)
第18周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-16.0 (8.5)	0.0 (13.9)
第19周期，第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	4名参与者
		-4.6 (6.1)	-7.7 (10.5)	-7.0 (5.4)
第20周期，第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-9.5 (16.3)	-9.3 (15.4)
第21周期，第1天	分析的数量	3名参与者	1名参与者	5名参与者
		0.3 (9.3)	-18.0 (---)	-14.4 (24.0)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第22周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	2名参与者
		---	-18.5 (6.4)	-21.0 (14.1)
第23周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	2名参与者	4名参与者
		0.0 (8.7)	-21.0 (19.8)	-2.8 (18.8)
第24周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		0.0 (---)	-15.0 (---)	-34.0 (---)
第25周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		-3.0 (7.1)	-19.5 (13.4)	-6.3 (24.1)
第26周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		0.0 (---)	---	---
第27周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		5.5 (16.3)	-24.0 (12.7)	-14.5 (24.7)
第29周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		-1.0 (17.0)	-27.5 (21.9)	12.0 (14.1)
第30周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		7.0 (---)	---	---
第31周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	1名参与者
		7.5 (17.7)	-36.0 (---)	17.0 (---)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第32周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		1.0 (---)	---	---
第33周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	0名参与者
		14.0 (11.3)	-39.0 (---)	---
第34周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
第35周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		10.5 (7.8)	-23.5 (16.3)	13.0 (---)
第36周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		6.0 (---)	---	-6.0 (---)
第37周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	0名参与者
		-7.0 (---)	-41.0 (---)	---
第38周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
第39周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		24.0 (28.3)	-30.0 (21.2)	23.0 (---)
第40周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		0.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第41周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		38.0 (---)	---	---
第43周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		33.0 (---)	-16.0 (---)	21.0 (---)
第47周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		19.0 (---)	---	25.0 (---)
第48周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-13.0 (---)	---	---
第49周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		5.0 (---)	---	1.0 (---)
第51周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		15.0 (---)	---	---
第52周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		1.0 (---)	---	---
第53周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		15.0 (---)	---	---
第54周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
第55周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		29.0 (---)	---	---
第56周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		9.0 (---)	---	---
第57周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		18.0 (---)	---	---
第58周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第60周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-3.0 (---)	---	---
第61周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第62周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-1.0 (---)	---	---
第63周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		12.0 (---)	---	---
第67周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		12.0 (---)	---	---

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
EOT	分析的数量	10名参与者	7名参与者	8名参与者
		5.2 (27.5)	-2.4 (15.0)	-12.6 (20.1)

[0178] 在每个指定的时间点,残气量 (RV) 占预计值百分比相对于基线的变化。RV是最大用力呼气后残留在肺部的空气量。基线值被定义为在参与者接受首次研究药物之前28天内获得的有效的最后一次非缺失值。在参与者最后一剂研究药物后3天内进行EOT访视。时间范围:基线,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周期的第1天,EOT(即,任何时间,最多64.2个月)。对mITT群体进行了分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。在此处,在数量分析字段中的“0”表示在指定的时间点没有参与者可用于分析。数据示于下表中。

[0179] 表26. 在每个指定的时间点,残气量 (RV) 占预计值百分比相对于基线的变化

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
在每个指定的时间点, 残气量 (RV) 占预计值百分比相对于基线的变化				
平均值 (标准差)				
度量单位: RV占预计值百分比				
第2周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	4名参与者
		---	---	-18.0 (30.1)
第3周期, 第1天	分析的数量	14名参与者	12名参与者	12名参与者
		0.2 (22.2)	-4.6 (18.8)	9.0 (34.4)
第4周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	6名参与者
		---	---	17.8 (29.0)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第5周期, 第1天	分析的数量	13名参与者	11名参与者	10名参与者
		5.2 (24.5)	-11.5 (26.9)	-3.7 (29.8)
第6周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	0名参与者	7名参与者
		---	---	-10.9 (37.5)
第7周期, 第1天	分析的数量	11名参与者	8名参与者	12名参与者
		4.9 (29.1)	-9.9 (17.1)	-7.5 (33.0)
第8周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	1名参与者	6名参与者
		---	-28.0 (---)	2.5 (39.7)
第9周期, 第1天	分析的数量	9名参与者	8名参与者	10名参与者
		6.4 (27.4)	-19.9 (24.3)	0.1 (35.6)
第10周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	5名参与者
		---	-47.5 (0.7)	1.4 (38.2)
第11周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	6名参与者	8名参与者
		22.1 (29.6)	-10.5 (28.3)	5.4 (38.0)
第12周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者
		-28.0 (---)	-5.0 (---)	-22.2 (49.9)
第13周期, 第1天	分析的数量	7名参与者	4名参与者	8名参与者
		20.3 (19.9)	-27.0 (35.6)	0.3 (32.6)
第14周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	6名参与者

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
		78.0 (---)	-31.0 (---)	-6.5 (36.3)
第15周期, 第1天	分析的数量	6名参与者	3名参与者	7名参与者
		20.3 (27.4)	-0.7 (18.1)	-16.7 (22.3)
第16周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	2名参与者	4名参与者
		0.0 (---)	-36.5 (13.4)	-27.5 (31.9)
第17周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	7名参与者
		13.6 (27.8)	-47.3 (25.1)	-39.1 (26.2)
第18周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-42.0 (0.0)	-7.3 (33.7)
第19周期, 第1天	分析的数量	5名参与者	3名参与者	4名参与者
		5.4 (28.7)	-19.7 (18.0)	-23.5 (18.7)
第20周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	3名参与者
		---	-7.5 (37.5)	-22.0 (44.3)
第21周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	1名参与者	5名参与者
		8.3 (10.0)	-44.0 (---)	-30.2 (51.2)
第22周期, 第1天	分析的数量	0名参与者	2名参与者	2名参与者
		---	-33.0 (19.8)	-41.0 (46.7)
第23周期, 第1天	分析的数量	3名参与者	1名参与者	4名参与者
		0.3 (5.1)	-72.0 (---)	1.5 (44.8)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第24周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		-4.0 (---)	-17.0 (---)	-78.0 (---)
第25周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	3名参与者
		1.0 (9.9)	-34.0 (31.1)	-23.3 (56.0)
第26周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-3.0 (---)	---	---
第27周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	2名参与者
		19.5 (41.7)	-39.5 (20.5)	-41.0 (28.3)
第29周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	2名参与者
		-13.0 (42.4)	-13.0 (---)	17.5 (40.3)
第30周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		21.0 (---)	---	---
第31周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	1名参与者
		15.0 (43.8)	-93.0 (---)	61.0 (---)
第32周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		5.0 (---)	---	---
第33周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	1名参与者	0名参与者
		14.5 (36.1)	-70.0 (---)	---
第34周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
		-1.0 (---)	---	---
第35周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		3.5 (36.1)	-34.5 (33.2)	47.0 (---)
第36周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		17.0 (---)	---	-20.0 (---)
第37周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	0名参与者
		-54.0 (---)	-70.0 (---)	---
第38周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		8.0 (---)	---	---
第39周期, 第1天	分析的数量	2名参与者	2名参与者	1名参与者
		43.0 (89.1)	-43.0 (42.4)	81.0 (---)
第40周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-1.0 (---)	---	---
第41周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		80.0 (---)	---	---
第43周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	1名参与者	1名参与者
		58.0 (---)	-26.0 (---)	75.0 (---)
第47周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		42.0 (---)	---	87.0 (---)

		队列1: 贝鲁 舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁 舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁 舒地尔400 mg QD
第48周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-50.0 (---)	---	---
第49周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	1名参与者
		-14.0 (---)	---	-5.0 (---)
第51周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		22.0 (---)	---	---
第52周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-4.0 (---)	---	---
第53周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		22.0 (---)	---	---
第54周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		4.0 (---)	---	---
第55周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		53.0 (---)	---	---
第56周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		17.0 (---)	---	---
第57周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		18.0 (---)	---	---
第58周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
		4.0 (---)	---	---
第60周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-20.0 (---)	---	---
第61周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-18.0 (---)	---	---
第62周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		-8.0 (---)	---	---
第63周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		6.0 (---)	---	---
第67周期, 第1天	分析的数量	1名参与者	0名参与者	0名参与者
		2.0 (---)	---	---
EOT	分析的数量	11名参与者	8名参与者	8名参与者
		6.3 (24.3)	10.6 (34.9)	-18.5 (32.6)

[0180] 药代动力学 (PK): 药代动力学 (PK) 的最大实测血浆浓度 (C_{max}): 贝鲁舒地尔及其代谢物 (KD025m1 和 KD025m2) 的最大实测血浆浓度 (C_{max})。C_{max} 是通过非隔室分析获得的最大实测血浆浓度。在该结局测量中报告了贝鲁舒地尔及其代谢物 KD025m1 和 KD025m2 的 C_{max} 数据。时间范围: 第1和2周期: 给药前 (0小时), 第1天给药后1、2、3、4、5和6小时。对PK群体进行分析, 包括所有接受至少一剂研究药物且至少被抽取1个给药后PK样品的参与者。在此处, “分析的数量” = 每个指定类别的具有可用数据的参与者。数据示于下表中。

[0181] 表27. 药代动力学 (PK) C_{max}

	队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数	17	16	21

		队列1：贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒地尔400 mg QD
药代动力学(PK)：贝鲁舒地尔及其代谢物(KD025m1和KD025m2)的最大实测血浆浓度(C _{max})				
几何平均值(几何变异系数)				
度量单位：纳克/毫升				
贝鲁舒地尔：第1周期第1天	分析的数量	16名参与者	16名参与者	21名参与者
		2500 (60.1%)	1400 (98.5%)	2960 (69.7%)
贝鲁舒地尔：第2周期第1天	分析的数量	16名参与者	14名参与者	16名参与者
		2020 (101%)	1890 (120%)	3270 (63.0%)
KD025m1：第1周期第1天	分析的数量	6名参与者	6名参与者	14名参与者
		44.4 (67.9%)	34.8 (58.8%)	63.9 (59.4%)
KD025m1：第2周期第1天	分析的数量	7名参与者	5名参与者	11名参与者
		36.2 (43.0%)	45.0 (38.6%)	55.8 (82.1%)
KD025m2：第1周期第1天	分析的数量	15名参与者	14名参与者	17名参与者
		208 (93.1%)	99.2 (112%)	388 (82.3%)
KD025m2：第2周期第1天	分析的数量	15名参与者	13名参与者	16名参与者
		158 (150%)	145 (147%)	265 (154%)

[0182] 药代动力学(PK)：贝鲁舒地尔及其代谢物(KD025m1和KD025m2)的最大实测血浆浓度的时间(T_{max})。T_{max}被定义为通过非隔室分析获得的达到最大实测血浆浓度所用的时间。在该结局测量中报告了贝鲁舒地尔及其代谢物KD025m1和KD025m2的T_{max}数据。时间范围：第1和第2周期：给药前(0小时)，第1天给药后1、2、3、4、5和6小时。对PK群体进行分析。在此处，“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。数据示于下表中。

[0183] 表28. 药代动力学 (PK) T_{max}

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
药代动力学: 贝鲁舒地尔及其代谢物(KD025m1和KD025m2)的最大实测血浆浓度的时间 (T _{max})				
中值 (全范围)				
度量单位:	小时			
贝鲁舒地尔: 第1周期第1天	分析的数量	16名参与者	16名参与者	21名参与者
		2.12 (0.98至5.00)	3.43 (1.97至6.00)	3.03 (1.85至6.00)
贝鲁舒地尔: 第2周期第1天	分析的数量	16名参与者	14名参与者	16名参与者
		2.53 (0至4.87)	2.47 (0至5.83)	2.66 (1.00至6.02)
KD025m1: 第1周期第1天	分析的数量	6名参与者	6名参与者	14名参与者
		2.50 (1.00至3.98)	1.75 (1.08至5.95)	1.98 (0.90至4.95)
KD025m1: 第2周期第1天	分析的数量	7名参与者	5名参与者	11名参与者
		2.98 (1.17至3.03)	2.05 (1.08至5.83)	2.17 (1.00至4.03)
KD025m2: 第1周期第1天	分析的数量	15名参与者	14名参与者	17名参与者
		2.82 (1.93至5.00)	3.00 (2.00至6.00)	2.98 (1.85至6.00)

		队列1：贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒地尔400 mg QD
KD025m2：第2周期第1天	分析的数量	15名参与者	13名参与者	16名参与者
		2.98 (0至3.93)	2.00 (1.05至5.07)	3.03 (1.98至6.02)

[0184] 药代动力学 (PK)：贝鲁舒地尔及其代谢物 (KD025m1和KD025m2) 从时间0到给药后6小时的血浆浓度与时间曲线下面积 (AUC0-6hr)。AUC0-6hr被定义为从时间0到给药后6小时的血浆浓度与时间曲线下面积,其通过非隔室分析从浓度-时间数据获得。在该结局测量中报告了贝鲁舒地尔及其代谢物KD025m1和KD025m2的AUC0-6hr数据。时间范围：第1和2周期：给药前 (0小时), 第1天给药后1、2、3、4、5和6小时。对PK群体进行分析。在此处,“分析的数量”=每个指定类别的具有可用数据的参与者。数据示于下表中。

[0185] 表29. 药代动力学 (PK) AUC0-6hr

		队列1：贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2：贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3：贝鲁舒地尔400 mg QD
分析的参与者总数		17	16	21
药代动力学：贝鲁舒地尔及其代谢物 (KD025m1和KD025m2) 从时间0到给药后6小时的血浆浓度与时间曲线下面积 (AUC0-6hr)				
几何平均值 (几何变异系数)				
度量单位：小时 * 纳克/毫升				
贝鲁舒地尔：第1周期第1天	分析的数量	16名参与者	16名参与者	21名参与者
		8350 (60.3%)	4960 (108%)	11500 (97.3%)
贝鲁舒地尔：第2周期第1天	分析的数量	16名参与者	14名参与者	16名参与者
		7090 (95.9%)	7190 (115%)	12000 (68.8%)

		队列1: 贝鲁舒地尔200 mg QD	队列2: 贝鲁舒地尔200 mg BID	队列3: 贝鲁舒地尔400 mg QD
KD025m1: 第1周期第1天	分析的数量	6名参与者	6名参与者	14名参与者
		140 (72.3%)	114 (60.8%)	216 (61.9%)
KD025m1: 第2周期第1天	分析的数量	7名参与者	5名参与者	11名参与者
		123 (38.2%)	160 (31.3%)	178 (72.9%)
KD025m2: 第1周期第1天	分析的数量	15名参与者	14名参与者	17名参与者
		565 (90.8%)	282 (125%)	1150 (97.1%)
KD025m2: 第2周期第1天	分析的数量	15名参与者	13名参与者	16名参与者
		471 (145%)	513 (122%)	923 (144%)

实施例2: 贝鲁舒地尔的II期随机化研究

受试者合格性

[0186] 合格的受试者是异基因造血细胞移植受体, 年龄 ≥ 12 岁, 在接受了2至5个先前系统疗法线之后有持续性cGVHD表现。需要受试者在筛选前2周接受稳定的皮质类固醇疗法并且具有 ≥ 60 的Karnofsky或Lansky体力状况量表得分。允许某些并行的免疫抑制药物治疗, 因为药物间相互作用是预料不到的。如果受试者具有其潜在恶性肿瘤复发; 第1秒用力呼气量(FEV1) $\leq 39\%$ 或NIH肺症状得分为3; 患上移植后淋巴增殖性疾病; 肝转氨酶(天冬氨酸转氨酶[AST]或丙氨酸转氨酶[ALT]) $>$ 正常值上限的3倍; 出于任何原因, 总胆红素 $>$ 正常值上限的1.5倍; 或目前正在接受依鲁替尼, 则将他们排除。

研究设计和治疗

[0187] 在第1周期第1天的14天内进行合格性筛选。向患有cGVHD的受试者口服施用由贝鲁舒地尔200mg每天一次(组A)或200mg每天两次(组B)组成的治疗(图7)。按照cGVHD严重程度和先前依鲁替尼暴露对随机化进行分层(1:1)。在28天治疗周期内连续施用贝鲁舒地尔, 直到cGVHD临床显著进展或不可接受的毒性为止。进展是使用器官特异性cGVHD反应评估定义的, 如由2014年NIH cGVHD临床试验标准共识发展项目(2014NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in cGVHD)(称为2014NIH cGVHD共识标准)所定义的。在服用贝鲁舒地尔 ≥ 2 周之后, 可以由研究人员酌情决定逐渐减少皮质类固醇疗法。如果根据研究人员判断没有证据证明临床受益, 则在12个周期的贝鲁舒地尔治疗之后没有实现反应的受试者应当退出。

研究终点

[0188] 主要终点是任何时间处的最佳ORR, 其根据2014NIH共识标准被定义为实现完全反

应 (CR) 或部分反应 (PR) 的受试者的比例。所有反应由研究现场研究人员来评估。次要终点包括反应持续时间 (DOR)、到反应所用的时间、LSS 汇总得分的变化、无失效生存期 (FFS)、皮质类固醇剂量减少和总生存期 (OS)。DOR 是从初始 PR 或 CR 直至文件记录的 cGVHD 从最佳反应起的进展的时间、从初始反应到另外的系统 cGVHD 疗法开始或死亡的时间。7 天 LSS 汇总得分是基于开发人员的推荐计算的, 并且与自基线的得分进行比较; 改善 ≥ 7 分被认为是临床上有意义的。FFS 被定义为在开始贝鲁舒地尔与增添新的 cGVHD 疗法、复发或 NRM 之间的间隔。通过不良事件 (AE) 和严重 AE (SAE) 评估来评价贝鲁舒地尔的安全性。相对剂量强度 (RDI) 用作药物耐受性的替代量度, 并且被定义为实际剂量强度/计划剂量强度, 其中剂量强度被定义为在暴露持续时间内的累积剂量 (mg/d)。实际剂量强度是指在暴露持续时间接受的剂量的总和并且包括剂量减少和/或中断。

统计分析

[0189] 样本量基于主要功效终点 (最佳 ORR), 计划进行 1 次中期分析, 并且目标 ORR 为 55%。在目标样本量为每治疗组 63 名受试者并且估计 10% 的退出率的情况下, 估计每个治疗组具有约 90% 功效 (power) 产生 ORR 的 95% 置信区间 (CI), 排除 30% 作为下边界。基于与关键意见领导的磋商, 30% ORR 被认为在这个患有 cGVHD 且医疗需求未满足的深度预治疗群体中是临床上有意义的。对于最佳 ORR 的主要终点, 使用 Hochberg 程序进行多重性调节。使用改良的意向性治疗 (mITT) 群体 (被定义为接受了 ≥ 1 个剂量的贝鲁舒地尔的随机化受试者) 进行主要分析。在 mITT 群体中入组了 126 名受试者之后, 计划分别在约 2、6 和 12 个月时进行中期分析、主要分析和随访分析。在此, 我们报告了来自 12 个月分析的数据。使用 Clopper-Pearson 区间 (精确) 方法计算 CI。

结果

受试者特征

[0190] 临床研究总共入组了 132 名受试者。总的来说, 各治疗组的基线人口统计学和临床特征是可比较的 (表 30)。在入组时, 中值受试者年龄为 56 岁 (范围: 21-77)。从 cGVHD 诊断到入组的中值时间为 28 个月 (范围: 2-162)。在筛选时, 基于 2014 NIH 共识标准, 31% 的受试者患有中度 cGVHD, 并且 67% 患有重度 cGVHD; 52% 具有 ≥ 4 个器官受累。在基线处, 36% 的受试者的肺部受累, 这些受试者中有 38% 具有 2 的 NIH 肺症状得分。受试者先前用中值为 3 个的系统疗法线治疗。72% 的受试者 (n=79) 的 cGVHD 对其最后的系统疗法线是难治性的, 34% (n=45) 先前接受了依鲁替尼, 29% (n=38) 先前接受了鲁索替尼, 并且 72% (n=95) 接受了 ≥ 3 个先前疗法线。基线中值皮质类固醇剂量为每天 0.2mg/kg (范围为 0.03-1.07) 的泼尼松当量。基线平均皮质类固醇剂量为每天 0.25mg/kg (范围为 0.03-1.07) 的泼尼松当量。

[0191] 表 30. 基线人口统计学和临床特征

特征	贝鲁舒地尔 200 mg, 每天一次 (n = 66)	贝鲁舒地尔 200 mg, 每天两次 (n = 66)	总计 (N = 132)
年龄, 中值 (范围), y	53 (21-77)	57 (21-77)	56 (21-77)
男性	42 (64)	33 (50)	75 (57)
移植的适应证			
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)
骨髓纤维化	3 (5)	2 (3)	5 (4)
CLL	2 (3)	2 (3)	4 (3)
非霍奇金淋巴瘤和 DLBCL	3 (5)	4 (7)	7 (5)

其他	7 (11)	11 (17)	18 (14)
预处理强度			
清髓性	41 (62)	42 (64)	83 (63)
非清髓性	22 (33)	22 (33)	44 (33)
未知	3 (5)	2 (3)	5 (4)
干细胞来源			
外周血	57 (86)	63 (96)	120 (91)
骨髓	6 (9)	3 (5)	9 (7)
脐带血	0	0	0
未知	3 (5)	0	3 (2)
供体/受体的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阳性血清学状况（供体/受体）			
+/+	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) 从cGVHD诊断到入组的时间，中值（范围），月	25 (2-162)	30 (4-144)	29 (2-162)
NIH cGVHD严重程度*			
重度	46 (70)	43 (65)	89 (67)
中度	18 (27)	23 (35)	41 (31)
轻度	2 (3)	0	2 (2)
器官受累			
器官受累数量，中值（范围）	4 (0-7)	4 (2-7)	4 (0-7)
≥4个器官受累	33 (50)	35 (53)	68 (52)
皮肤	55 (83)	55 (83)	110 (83)
关节/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)
上胃肠道	13 (20)	10 (15)	23 (17)
下胃肠道	6 (9)	7 (11)	13 (10)
肝	9 (14)	4 (6)	13 (10)
基线整体严重程度评级			
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)
中值Karnofsky体力状况			
60-70	10 (15)	19 (29)	29 (22)
80-90	52 (79)	43 (65)	95 (72)
100	4 (6)	4 (6)	8 (6)
先前疗法特征			
中值先前LOT, n	3	4	3
2个先前LOT	23 (35)	14 (21)	37 (28)
3个先前LOT	13 (20)	17 (26)	30 (23)
4个先前LOT	15 (23)	14 (21)	29 (22)
5个先前LOT	14 (21)	19 (29)	33 (25)
≥6个先前LOT	1 (2)	2 (3)	3 (2)
对先前LOT是难治性的	44 (79)	35 (65)	79 (72)
先前的系统cGVHD疗法类型			
CS (泼尼松)	65 (99)	65 (99)	130 (99)
他克莫司	40 (61)	42 (64)	82 (62)
ECP	31 (47)	32 (49)	63 (48)
西罗莫司	29 (44)	33 (50)	62 (47)
依鲁替尼	22 (33)	23 (35)	45 (34)
鲁索替尼	20 (30)	18 (27)	38 (29)
MMF	18 (27)	15 (23)	33 (25)
利妥昔单抗	15 (23)	13 (20)	28 (21)
MTX	3 (5)	3 (5)	6 (5)
环孢菌素	4 (6)	3 (5)	5 (4)
伊马替尼	3 (5)	1 (2)	4 (3)
伊沙佐米	0	1 (2)	1 (1)
奥法木单抗	0	1 (2)	1 (1)
伴随的系统cGVHD疗法类型†			
CS	65 (99)	66 (100)	131 (99)
CNI	24 (36)	25 (38)	49 (37)
ECP	17 (26)	22 (33)	39 (30)
西罗莫司	17 (26)	18 (27)	35 (27)
MMF	11 (17)	2 (3)	13 (10)
伊马替尼	1 (2)	1 (2)	2 (2)
利妥昔单抗	1 (2)	0	1 (1)
鲁索替尼	1 (2)	0	1 (1)
其他系统cGVHD疗法	9 (14)	13 (20)	22 (17)
入组时的泼尼松当量剂量, 中值 (范围), mg/kg/d	0.20 (0.03-0.95)	0.20 (0.03-1.07)	0.20 (0.03-1.07)

除非另有注释,否则数据为n(%)。由于四舍五入,百分比相加可能不等于100%。

ALL,急性淋巴细胞性白血病;AML,急性骨髓性白血病;CLL,慢性淋巴细胞性白血病;CML,慢性骨髓性白血病;CMV,巨细胞病毒;DLBCL,弥漫性大B细胞淋巴瘤;GI,胃肠;MDS,骨髓增生异常综合征;MMF,吗替麦考酚酯;MTX,甲氨蝶呤。

*疾病严重程度是使用NIH整体cGVHD严重程度评分确定的。

†在第1周期第1天时被分类为伴随的系统cGVHD药物治疗。

[0192] CONSORT图(图7)示出了受试者的安排。中值治疗持续时间为10个月(范围:0.4-22.0),并且中值随访为14个月(范围:1-22)。44%的受试者已经接受≥12个月的治疗。在数据分析时,37%的受试者继续接受贝鲁舒地尔。中止的原因包括:cGVHD进展(n=21)、自愿退出(n=13)、AE(n=16)、医师决定(n=11)、潜在恶性肿瘤进展(n=5)、由于潜在恶性肿瘤或疾病进展而死亡(n=4)、其他(n=7)以及不坚持服用研究药物(n=3)。

功效

[0193] 贝鲁舒地尔200mg每天一次和200mg每天两次的最佳ORR分别为74%(95%CI,62-84)和77%(95%CI,65-87)(表6)。所有亚组中均观察到高ORR(61%-85%)(图8)。除非另有说明,否则各组的反应合并。无论先前的依鲁替尼疗法(n=46)或鲁索替尼疗法(n=38)如何,贝鲁舒地尔的功效都维持不变。用先前鲁索替尼疗法的亚组的ORR为68%(95%CI,51-83)。用先前依鲁替尼疗法的亚组的ORR(95%CI)为74%(95%CI,59-86)。

[0194] 表31.mITT群体内两个组的功效终点

功效终点:	贝鲁舒地尔, 200 mg, 每天 一次 (n = 66)	贝鲁舒地尔, 200 mg, 每天 两次 (n = 66)	总计 (N = 132)
ORR 95% CI	49 (74) 62-84	51 (77) 65-87	100 (76) 68-83
治疗6个月内发生反应的ORR 95% CI CR PR	47 (71) 59-82 2 (3) 45 (68)	48 (73) 60-83 1 (2) 47 (71)	95 (72) 64-80 3 (2) 92 (70)
治疗12个月内发生反应的ORR 95% CI CR PR	49 (74) 62-84 4 (6) 45 (68)	50 (76) 64-86 2 (3) 48 (73)	99 (75) 67-82 6 (5) 93 (71)
自基线的临床显著改善 (LSS) * 总体 反应者, n/N (%) 无反应者, n/N (%) 6个月时的FFS (95% CI), % 12个月时的FFS (95% CI), % 与CS减少所成比例 自基线到最大减少的中值CS减少, % CS剂量自基线的平均变化, %	39 (59) 34/49 (69) 5/17 (29) 73 (61-83) 57 (44-68) 42 (64) 38	41 (62) 36/51 (71) 5/15 (33) 76 (63-84) 56 (43-67) 44 (67) 50	80 (61) 70/100 (70) 10/32 (31) 75 (66-81) 56 (47-64) 86 (65) 50

总体	-43	-48	-45
反应者	-49	-58	-54
无反应者	-22	-10	-16
CS中止	13 (20)	15 (23)	28 (21)

除非另有注释,否则数据为n(%)。*cGVHD症状负荷的变化是使用LSS测量的。症状负荷的临床上有意义的改善被定义为LSS得分减少 ≥ 7 分。

[0195] 评价所有受累器官的最佳ORR(包括CR)。在mITT群体中,器官特异性分析证明了,皮肤的最佳ORR为37%,眼的最佳ORR为42%,嘴的最佳ORR为55%,肝的最佳ORR为39%,肺的最佳ORR为26%,关节/筋膜的最佳ORR为71%,上胃肠(GI)道的最佳ORR为52%,下胃肠道的最佳ORR为69%,并且食道的最佳ORR为45%(图9;表32)。总的来说,7名患者的所有受影响的器官都实现了CR。在具有肺反应的12名受试者中,3名受试者基于FEV1的归一化(中值增加23%;范围:18-25)被评分为CR,另有3名受试者基于在没有肺功能测试的情况下NIH肺症状得分从1降低至0被评分为CR。另有六名受试者具有PR,其FEV1增加 $\geq 10\%$ (所有实现PR的受试者的中值增加10%;范围:0-15)或在肺功能测试不可用时NIH肺症状得分降低1分。在具有皮肤反应的41名受试者中,11名受试者的硬化特征减少,15名受试者的体表面积受累减少,并且13名受试者的体表面积受累和硬化特征有所改善。根据研究人员的临床评估,而不是根据2014NIH共识标准,两名受试者具有皮肤反应。

[0196] 表32.按剂量和器官系统划分的ORR汇总

器官系统, n (%)	贝鲁舒地尔, 200 mg QD (n = 66)	贝鲁舒地尔, 200 mg BID (n = 66)	总计 (N = 132)
关节及筋膜	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)
下胃肠道	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)
上胃肠道	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)
皮肤	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, 一天两次; CR, 完全反应; GI, 胃肠; ORR, 总反应率; PR, 部分反应; QD, 每天。

[0197] 到反应所用的总体中值时间为5周(范围:4-66)(图10A)。91%的反应是在治疗的6个月内发生的,并且在治疗的6至12个月之后才看到其余9%的反应。59%的反应者维持反应持续 ≥ 20 周。在反应者群体中,中值DOR为54周。在6和12个月时的总FFS率分别为75%(95% CI, 66-81)和56%(95% CI, 47-64)(图10B)。总的来说,观察到的非复发死亡率(NRM)(7%)和复发率(3%)低。最常见的失效事件是开始新的系统cGVHD疗法(38%)。2年期OS率为89%(95% CI, 82-93)(图10C)。

[0198] 在用贝鲁舒地尔治疗期间,65%的受试者减少了其皮质类固醇剂量。在mITT群体中,平均皮质类固醇剂量减少了45%,并且在反应者中,平均皮质类固醇剂量减少54%。21%的受试者中止了皮质类固醇疗法。另外,那些受试者中有22%成功地中止了钙调磷酸酶抑制剂(CNI)疗法,并且20%和21%的受试者分别中止了西罗莫司和吗替麦考酚酯。

[0199] 分别在ITT群体的59%和62%中观察到在贝鲁舒地尔200mg每天一次和200mg每天两次的情况下7天LSS汇总得分自基线的临床上有意义的改善(减少 ≥ 7 分)。在贝鲁舒地尔200mg每天一次和200mg每天两次的组中,观察到反应者中分别有69%和71%出现这种改善,以及在不反应者中分别有29%和33%出现这种改善。

安全性

[0200] 贝鲁舒地尔是耐受良好的,并且中值RDI为99.7%。81%的受试者接受的RDI $> 95\%$ 。AE与在接受皮质类固醇疗法和其他免疫抑制疗法(IST)的患有cGVHD的患者中所预期的AE一致(表8)。38%的受试者具有 ≥ 1 个SAE;最常见的是肺炎(7%)。最常见($\geq 5\%$)的3级或4级AE是肺炎(8%)、高血压(6%)和高血糖症(5%)。24%的受试者的肝功能测试(LFT)升高;在基线处,5%的受试者的g-谷氨酰转移酶(GGT)升高,5%的受试者的AST升高,3%的受试者的ALT升高,3%的受试者的LFT升高,并且1%的受试者的胆红素增多。最常见的肝相关AE是GGT升高(12%)。在中止治疗的83名受试者中,28名(21%)由于总体AE而中止,16名(12%)由于可能药物相关的AE而中止,5名(4%)由于潜在恶性疾病进展而中止,并且21名(16%)由于cGVHD进展而中止。十四名受试者在研究期间死亡,2名由于可能与贝鲁舒地尔相关的多器官衰竭和感染而死亡,2名由于心脏骤停而死亡,2名由于呼吸衰竭而死亡,1名由于肺活检所致的胸腔积血而死亡,1名由于急性髓性白血病复发而死亡,并且6名在长期随访(LTFU)(最后一剂后 > 28 天)期间死亡。3%的受试者中报告了 ≥ 3 级的贫血,2%的受试者中报告了中性粒细胞减少症,并且2%的受试者中报告了血小板减少症。有1例需要治疗的爱泼斯坦-巴尔病毒血症(Epstein-Barr viremia)病例和1例巨细胞病毒(CMV)再激活病例;这两个病例都与贝鲁舒地尔治疗无关。

[0201] 表33. 安全性概述

AE	贝鲁舒地尔, 200 mg, 每天一次 (n = 66)	贝鲁舒地尔, 200 mg, 每天两次 (n = 66)	总计 (N = 132)
任何AE	65 (99)	66 (100)	131 (99)
≥ 3级AE	37 (56)	34 (52)	71 (54)
药物相关AE	49 (74)	40 (61)	89 (67)
SAE	27 (41)	23 (35)	50 (38)
死亡*	8 (12)	6 (9)	14 (11)
药物相关SAE	5 (8)	2 (3)	7 (5)
≥ 20%的受试者中的所有分级 (总体)			
疲劳	30 (46)	20 (30)	50 (38)
腹泻	23 (35)	21 (32)	44 (33)
恶心	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)
呼吸困难	21 (32)	12 (18)	33 (25)
头痛	13 (20)	18 (27)	31 (24)
外周性水肿	17 (26)	13 (20)	30 (23)
呕吐	18 (27)	10 (15)	28 (21)
肌肉痉挛	13 (20)	13 (20)	26 (20)
任一组中的≥ 5%中≥ 3级			
肺炎	6 (9)	4 (6)	10 (8)
高血压	4 (6)	4 (6)	8 (6)
高血糖症	3 (5)	3 (5)	6 (5)
肝相关AE			
GGT升高	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)
血碱性磷酸酶升高	4 (6)	6 (9)	10 (8)
低白蛋白血症	2 (3)	2 (3)	4 (3)
转氨酶升高	1 (2)	1 (2)	2 (2)
结合胆红素增多	1 (2)	0	1 (1)
LFT升高	1 (2)	0	1 (1)

所有数据均为n(%)。*六名受试者在长期随访(LTFU) (在最后一剂后>28天) 期间死亡。

[0202] 本实施例2的研究证明了贝鲁舒地尔疗法对患有类固醇难治性(SR) cGVHD的患者的有前景的功效和有利的安全性概况。分别在200-mg每天一次治疗组和200-mg每天两次治疗组中,由在中值3为个的先前系统疗法线之后被治疗的具有多器官受累和纤维化表现的患有重度cGVHD的受试者组成的研究群体实现74%和77%的最佳ORR。

[0203] 无论对先前治疗的反应、cGVHD的严重程度和器官受累数量如何,对贝鲁舒地尔的反应是持续的且临床上有意义的。所有器官中均观察到反应,这是临床上有意义的,因为难以治疗的器官(如肺和肝)以及具有纤维化表现的器官(如皮肤)中实现了CR和PR。cGVHD严重损害生活质量,尤其是对具有纤维化多器官受累的患者,治疗这些患者可能具有挑战性。

观察到CR和PR以及LSS改善、相互作用受限和缺乏药物毒性都是有前景的结果,这些结果证明了贝鲁舒地尔治疗可能有潜力改善总体患者康乐。七名患者的所有受影响的器官都实现了CR。在cGVHD中,在所有受影响的器官中可能难以实现CR,因为在若干器官(最值得注意的是眼和肺)中会发生不可逆的变化。贝鲁舒地尔疗法的临床受益和耐受性证明了有潜力停止在临床实践中看到的针对cGVHD的疗法的预期循环。在12个月分析时,59%的反应者持续反应 ≥ 20 周。在12个月分析时,在反应者中,中值DOR为54周。

[0204] 在易受由免疫抑制疗法(IST)所致的AE和感染的影响的患者群体中,贝鲁舒地尔是耐受良好的,从而允许大多数受试者继续坚持疗法以获得临床上有意义的结果以及生活质量的改善,这可以通过继续治疗进行维持。仅12%的受试者由于可能的药物相关AE而中止了贝鲁舒地尔。中值治疗持续时间为10个月(范围:0.4-22.0),并且在此时间点之后,37%的受试者继续接受贝鲁舒地尔。AE是可管理的,并且很少的 ≥ 3 级SAE可归因于贝鲁舒地尔。两个治疗组之间的SAE率是可比较的。许多目前的cGVHD治疗选项是免疫抑制性的,并且因此增加了感染的风险并且可能引起血液学毒性,包括白血球减少症、贫血和血小板减少症。 $< 4\%$ 的受试者中存在 ≥ 3 级血细胞减少症,并且仅有一例与贝鲁舒地尔治疗无关的巨细胞病毒(CMV)再激活的报告。血细胞减少症和CMV感染呈现为cGVHD和cGVHD治疗的严重并发症;因此,低的 ≥ 3 级血细胞减少症比率和CMV感染率是贝鲁舒地尔的安全性概况的有前景的特征。

[0205] 在本研究中,所有受试者都接受了贝鲁舒地尔。要求随机化到最佳可用疗法不被认为是合适的,因为受试者先前在 ≥ 2 个系统疗法线后有进展,其中反应率是历史最低的。实际上,此研究中的受试者在入组之前已经尝试了中值为三个的针对cGVHD的最佳可用疗法线,其中除其他药剂外尤其使用了ECP(48%)、依鲁替尼(34%)、鲁索替尼(29%)和利妥昔单抗(21%)。在对其最后一个疗法线是难治性的受试者中,最佳ORR是75%。

[0206] 基于在这项研究中观察到的相似的功效和安全性,每天200mg是治疗SR cGVHD的优选剂量。尽管每天两次200mg剂量在某些器官(如皮肤)中显示出更高的反应,并且AE略少,但与每天200mg剂量相比的差异不被认为是显著的。

实施例3:在用贝鲁舒地尔治疗的受试者中肺特异性反应的组合分析

方法.受试者和研究设计

[0207] 入组实施例1和2中所述的临床研究的受试者作为组合分析的群体。

[0208] BOS患者被鉴定为:1)第1秒用力呼气量占预计值%($\%FEV_1$)为 $\leq 79\%$,并且2)临床医生将肺部疾病归因于cGVHD。如果受试者的 $\%FEV_1 < 40\%$ 或NIH肺症状得分为3,则将其从实施例2的研究中排除。

[0209] 在实施例1中,对怀疑有已知肺部受累的患者在基线和每个周期的第1天进行肺功能评估。在实施例2中,在基线时和在反应评估时(第2-5周期的第1天,然后在其后每隔一个周期的第1天)进行肺功能评估。

[0210] 根据2014NIH共识标准对cGVHD的严重程度进行分级。(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):389-401e381)。治疗反应是使用器

官特异性cGVHD反应评估来定义的,如由2014NIH共识标准所定义。(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.The2014Response Criteria Working Group report.Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(6):984-999)。根据这些标准,肺部的完全反应(CR)被定义为先前受累后正常的%FEV1,或在不存在PFT的情况下先前受累后NIH肺症状得分为0。肺部的部分反应(PR)被定义为FEV1占预测绝对值%增加了10%,或在不存在PFT的情况下NIH肺症状得分降低1分或更多分。肺部疾病的进展被定义为FEV1占预测绝对值%降低了10%,或在不存在PFT的情况下NIH肺症状得分增加1分或更多分,0到1分除外。

[0211] 鉴于ROCK2抑制可能同时解决BOS的炎症和纤维化生理的独特机制,本实施例的分析评价了贝鲁舒地尔对BOS受试者的治疗效果。(Kitko CL,White ES,Baird K.Fibrotic and sclerotic manifestations of chronic graft-versus-host disease.Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(1Suppl):S46-52)。此外,分析了多种肺特异性指标,以便更好地表征肺功能和患者症状的纵向变化。

统计分析

[0212] 描述性地报告了基线特征。进行单变量和多变量逻辑回归分析以研究与NIH肺反应相关的临床因素(列于表1)。进行相关性分析以评估肺反应指标之间的相关性。所有检验是双侧的,显著性水平为0.05。所有分析均使用SAS 9.3(SAS Institute Inc.,北卡罗来纳州凯里)和R v3.5.2(CRAN项目)进行。

结果.受试者特征

[0213] 从实施例1和2中所述的临床研究中鉴定出总共66名BOS受试者。六名受试者因未进行基线后的后续肺功能测试评价而被排除在本分析之外,一名受试者被重新分类为未患有BOS。在59名可评价的受试者中,17名(29%)入组实施例1中所述的研究,42名(71%)入组实施例2中所述的研究。贝鲁舒地尔的剂量为每天200mg(n=27,46%)、每天两次200mg(n=23,39%)或每天400mg(n=9,15%)。

[0214] 基线人口统计学和临床特征示于表34中。入组时的中值年龄为42.5岁(范围,26-77)。异基因HCT主要通过清髓性预处理(n=44,75%)和来自HLA相合供体(n=53,90%)的外周血干细胞(n=54,92%)进行。从cGVHD诊断到入组的中值时间为22个月(范围:1-161)。入组时的NIH cGVHD整体严重程度得分为中度(n=11,19%)或重度(n=48,81%)。大多数受试者(n=39,66%)在入组时有至少4个器官被累及。先前系统疗法线的数量中值为3(范围,1-6)。对入组前系统疗法线的总cGVHD反应是部分反应(n=12,20%)、疾病稳定(n=25,42%)、疾病进展(n=12,20%)或未知(n=10,17%)。试验中接受的贝鲁舒地尔疗法的中值周期数为14(范围,1-57)。在分析时,有16名受试者仍在接受疗法。停用贝鲁舒地尔的原因包括:cGVHD进展(n=18),不良事件(n=8),潜在疾病复发(n=6),受试者退出(n=4),医生决定(n=4),不依从(n=2),和死亡(n=1)。三十一名受试者(53%)在治疗时经历了至少1次呼吸道感染(任何分级),其中11名受试者经历了32次发作。这些感染归类为上呼吸道感染(n=33)或肺炎(n=13)。十一名受试者经历了33级呼吸道感染,其中6例中断或停用了贝鲁舒地尔治疗。生存者的中位随访时间为27个月(范围,1.8-55),2年总生存率为82%(95%

CI:70,90)。

[0215] 表34.基线人口统计学和临床特征

特征	值
受试者数量	59
年龄, 中值 (范围), y	49 (26-77)
性别, n (%)	
男性	33 (56)
女性	26 (44)
供体/受体的HLA相合, n (%)	
相合	53 (90)
部分相合	6 (10)
预处理强度, n (%)	
清髓性	44 (75)
非清髓性	13 (22)
未知	2 (3)
干细胞来源, n (%)	
外周血	54 (92)
骨髓	4 (7)
未知	1 (1)
从cGVHD到入组的中值时间 (范围), m	22 (1-161)
临床试验入组, n (%)	
KD025-208	17 (29)
KD025-213	42 (71)
贝鲁舒地尔剂量, n (%)	
200 mg, 每天一次	27 (46)
200 mg, 每天两次	23 (39)
400 mg, 每天一次	9 (15)
NIH cGVHD整体严重程度, n (%)	
中度	11 (19)
重度	48 (81)
累及的器官数量, n (%)	
< 4	20 (34)
≥ 4	39 (66)
先前疗法线的中值 (范围), n	3 (1-6)
对入组前最后一次系统疗法的反应, n (%)	
部分反应	12 (20)
疾病稳定	25 (42)
疾病进展	12 (20)
未知	10 (17)
贝鲁舒地尔疗法的中值周期数 (范围), n	14 (1-57)
基线时NIH肺得分, n (%)	
1 (FEV1 60-79%)	30 (51)
2 (FEV1 40-59%)	23 (39)
3 (FEV1 < 40%)	6 (10)

缩写:cGVHD:慢性移植物抗宿主病;FEV1:第1秒用力呼气量;m:月;n:数量;NIH:美国国立卫生研究院;y:岁;

根据NIH标准得出的BOS反应

[0216] 表35.肺部指标的定义

指标	定义	分类测量
最佳NIH反应	由2014 NIH反应标准（在不 存在 PFT 的情况下使 用%FEV1或NIH症状得分） 得出的最佳反应	- 完全反应（CR） - 部分反应（PR） - 无反应（NR）
由PFT得出的最佳NIH反 应	由2014 NIH反应标准（仅使 用%FEV1定义）得出的最佳 反应	- 完全反应（CR） - 部分反应（PR） - 无反应（NR）
最佳NIH肺得分	达到最佳NIH肺得分，由	0
	2014 NIH标准所定义	1 2 3
最佳NIH肺症状得分	达到最佳NIH肺症状得分， 由2014 NIH标准所定义	0 1 2 3
最佳%FEV1反应	与基线相比，%FEV1的最佳 绝对改善	≥ 10% 1-<10% ≤ 0%
以L计的FEV1的最佳改 善%	与基线相比，FEV1（L）的 最佳相对改善	≥ 10% 1-<10% ≤ 0% - 未知
以mL计的最佳改善	与基线相比，FEV1（mL）的 最佳绝对改善	≥ 200 1-200 ≤ 0 - 未知
最佳改善Lee肺得分	与基线相比，Lee肺症状得分 的最佳绝对改善	≥ 下降20分 - 下降10-15分 - 下降5分 - 无变化或增加

[0217] 入组时，BOS患者的第1秒用力呼气量占预计值%（%FEV1）为£79%，并且临床医生将肺部疾病归因于cGVHD。入组时的NIH cGVHD肺得分为1（n=30, 59%）、2（n=23, 39%）或3（n=6, 10%）。根据NIH反应标准，肺cGVHD的最佳ORR为32%（PR 17%，CR 15%），如图17所示。到首次NIH肺反应所用的中值时间为5个周期（范围3-39），而到最佳NIH肺反应所用的中值时间为7个周期（范围3-41）。在19位反应者中，有3位受试者符合NIH肺进展标准（中值为4个周期；范围为3-7），之后满足反应标准（中值为11个周期；范围为4-21）。实施例2中描述的试验旨在允许受试者继续疗法，直到发生临床上有意义的进展，从而允许继续施用贝鲁舒地尔。

[0218] NIH反应标准基于%FEV1，或在不存在PFT的情况下基于NIH肺症状得分。通过对12名受试者（63%）仅测量%FEV1来定义NIH肺反应。在不存在%FEV1的情况下，NIH症状得分用于定义5名受试者（26%）中的NIH反应。在2名受试者中，NIH反应从PR（根据%FEV1）升级

至CR (基于NIH症状得分)。当仅用PFT评价NIH反应时,肺cGVHD的最佳ORR为24% (PR 14%, CR 10%)。

根据对FEV1的评价得出的BOS反应

[0219] 在研究中收集的所有%FEV1评价的迹线示于图16中。%FEV1相对于基线的最佳变化示于图12中。在用贝鲁舒地尔治疗时,二十三名受试者(39%)经历了%FEV1相对于基线3 5%的绝对改善,以及13名受试者(22%)经历了%FEV1相对于基线3 10%的绝对改善。无论基线NIH肺得分(得分1(n=17,57%);得分2(n=3,13%);得分3(n=3,50%))如何,在受试者中观察到%FEV1相对于基线3 5%的最佳绝对改善。分别在84%的反应者(根据NIH标准)和18%的无反应者中观察到%FEV1相对于基线3 5%的绝对改善。根据NIH标准(根据定义),%FEV1的绝对改善值为3 10%的所有13名受试者为反应者。对于%FEV1有3 5%最佳改善的受试者,在两次连续的FEV1评价中23个反应中的14个保持。对于%FEV1有3 10%最佳改善的受试者,在两次连续的FEV1评价中13个反应中的9个保持。

[0220] 记录仅入组实施例2的研究的受试者的绝对FEV1测量值。在用贝鲁舒地尔治疗期间,十五名受试者(36%)经历了FEV1相对于基线至少200mL的改善。仅在基线肺得分为1(n=10,41%)或2(n=5,31%)的受试者中观察到这种改善。分别在66%的反应者(根据NIH标准)和19%的无反应者中观察到FEV1相对于基线的200mL改善。在两次连续的FEV1评价中,这15个反应中有9个得以保持。

Lee肺症状量表得分

[0221] 肺LSS得分相对于基线的最佳变化示于图13中。根据用于LSS的方法,我们鉴定出10分差异(相对于基线得分的标准差的一半)作为该数据集中的临床上有意义的器官特异性变化。(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.)四十名受试者(68%)在LSS肺得分方面经历了临床上有意义的改善(降低10分)。不论基线NIH肺得分如何(得分1(n=20,66%);得分2(n=14,61%);得分3(n=6,100%)),在受试者中观察到临床上有意义的改善。分别在68%的反应者(根据NIH标准)和68%的无反应者中观察到临床上有意义的改善。

亚组和反应预测因子分析

[0222] 在反应与基线NIH肺得分之间存在相关性。最佳ORR是:对于基线NIH肺得分1为50% (PR 23%,CR 27%),对于基线NIH肺得分2为17% (PR 13%,CR 4%),以及对于NIH肺得分3为0% (表36)。

[0223] 表36. 根据基线时的肺得分,肺特异性NIH反应。

基线时的NIH肺得分	受试者数量	PR率	CR率	最佳ORR
1	30	23% (30个中的7个)	27% (30个中的8个)	50% (30个中的15个)
2	23	13% (23个中的3个)	4% (23个中的1个)	17% (23个中的4个)
3	6	0% (6个中的0个)	0% (6个中的0个)	0% (6个中的0个)
总计		17% (59个中的10个)	15% (59个中的9个)	32% (59个中的19个)

缩写:CR:完全反应;NIH:美国国立卫生研究院;ORR:总反应率;PR:部分反应

[0224] 根据NIH标准,进行逻辑回归分析以鉴定与肺特异性反应相关的临床因素(表37)。单变量分析鉴定出男性、较低的基线NIH cGVHD肺得分和在贝鲁舒地尔之前对最后一次治疗的总cGvHD PR为反应的预测因子。这些变量在多变量分析中仍然很重要(男性,OR 14.07, $p=0.0037$; NIH肺得分1, OR 5.65, $p=0.028$; 对先前疗法线的PR, OR 7.89, $p=0.024$)。

[0225] 表37. 对NIH肺反应的预测因子的逻辑回归分析

		单变量				多变量		
		OR	95% CI		p值	OR	95% CI	p值
贝鲁舒地尔	200 mg QD与	1.67	0.49	5.62	0.41			

剂量	200 mg BID								
	400 mg QD与 200 mg BID	1.42	0.27	7.52	0.68				
年龄	< 50与≥ 50	0.90	0.30	2.69	0.85				
性别	男性与女 性	7.22	1.81	28.8	0.00 5	14.0 7	2.3 6	83.7 0	0.003 7
HLA供体相 合	部分相合 与 相合	2.31	0.42	12.7	0.34				
对最后一次 系统疗法的 反应	PR与无 PR	4.36	1.11	17.2	0.03 6	7.89	1.3 1	47.7 1	0.024
预处理强度	MAC与 NMA	3.14	0.62	16.0	0.17				
入组时的 NIH严重程 度	中度与重 度	3.23	0.84	12.40	0.08 8	2.80	0.5 0	15.7 9	0.24
入组时累及 的器官数量	≥ 4与< 4	1.68	0.50	5.61	0.4				
入组时的 NIH肺得分	1与2	4.33	1.32	16.6	0.02 3				
	3与2	0.33	0.002	3.85	0.5				
入组时的 NIH肺得分	1与(2或 3)	5.67	1.63	19.70	0.00 6	5.65	1.3 5	29.6 0	0.028
从cGVHD到 入组的时间 以月计	< 24与≥ 24	0.73	0.24	2.19	0.57				
	< 36与≥ 36	1.35	0.44	4.13	0.6				

缩写: BID: 每天两次; cGVHD: 慢性移植物抗宿主病; CI: 置信区间; HLA: 人类白细胞抗原; MAC: 清髓性预处理; NIH: 美国国立卫生研究院; NMA: 非清髓性; OR: 比优势比; PR: 部分反应; QD: 每天一次

肺特异性反应指标之间的相关性

[0226] 研究了BOS反应的多个指标之间的相关性 (NIH标准, NIH PFT反应标准, NIH肺症状得分, FEV1绝对改善, LSS肺得分; 定义提供于表35)。展现出59名患者中肺反应指标的最佳变化的热图示于图14中。当检查在NIH肺得分 (得分0-3) 和NIH肺症状得分 (得分0-3) 之间的关联时, 24对 (41%) 是一致的, 35对 (59%) 是不一致的。在不一致的35对中, 有32对的NIH肺症状得分低于NIH肺得分。此外, LSS肺得分与其他指标无相关性。对于根据NIH标准得出的最佳肺反应, 19个反应者中的12个 (63.2%) 和40个无反应者中的27个 (67.5%) ($p=0.77$) 的LSS肺得分至少降低了10分。对于%FEV1的最佳改善, 23个中的14个 (61%) (35% %FEV1) 以及36个中的25个 (69%) (<5% %FEV1) 示出LSS肺得分的临床上有意义的改善 ($p=0.58$) (图13)。

[0227] 为了进一步评估指标之间的相关性,汇总了治疗时获得的所有时间点的测量值。在NIH肺得分(基于%FEV1)与NIH症状得分之间583个配对样本中,285对(49%)一致,295对(51%)不一致。在不一致的对中,266对具有较低的NIH肺症状得分,29对具有较高的NIH肺症状得分(图15A),表明NIH肺症状得分在很大程度上高估了患有主要为次晚期疾病的受试者中的反应。如预期的,相比于与NIH肺症状得分的相关性,以升计的FEV1与%FEV1和NIH肺得分的相关性更好(图15G、图15B和图15D)。例如,NIH肺得分为0的配对样本均不具有<2L的FEV1,而NIH肺症状得分为0的99个配对样本中的31个具有<2L的FEV1。总体上,LSS肺得分在很大程度上与NIH肺得分31和NIH肺症状得分不相关(图15E和图15F)。%FEV1与LSS肺得分之间的大多数配对样本都低于对角线(图15D),并且在以升计的FEV1与LSS肺得分之间不存在相关性(图15F)。

[0228] 在NIH肺得分(基于%FEV1)和NIH症状得分之间观察到的不一致表明,症状得分在很大程度上高估了患有主要为次晚期疾病的患者中的PFT反应。此外,总体上,LSS肺得分在很大程度上与NIH肺得分31和NIH肺症状得分不相关。

[0229] 在对实施例1和2的研究进行的这项组合分析中,根据2014NIH反应标准,在患有主要为次晚期疾病的群体中,贝鲁舒地尔与BOS的最佳ORR 32%相关。反应率与NIH cGVHD肺得分成反比,对于基线肺得分为1的受试者,反应率最高。对于基线肺得分为3的受试者,未观察到任何反应。此外,在多变量分析中,较低的基线NIH cGVHD肺得分和对入组前先前系统疗法线的总cGVHD部分反应均与较高的器官特异性反应率相关。这突出了对处于疾病早期的患者启动治疗的重要性,因为越晚期的疾病可能具有不可逆的纤维化变化和肺破坏。在具有反应的受试者中,达到最佳反应的中值时间为7个周期(范围,3-41),这表明与cGVHD的炎症样表现相比,BOS可能需要更长的治疗时间才能实现反应。在治疗时,FEV1测量值的迹线很少是线性的。如该分析中所述,在连续评价中仅实现了60%-70%的5%或10%绝对%FEV1改善。尽管如此,FEV1方面的反应表明,对于早期形式的BOS的一部分受试者,肺功能有临床上有意义的改善。

[0230] 本分析未发现在主要为轻度或中度疾病中FEV1(%FEV1或以L计的FEV1)的测量值与症状测量值(NIH症状得分或LSS肺得分)之间的显著相关性,因此提出了在评价治疗反应时最好可以将有关此类指标的问题整合进来。第一症状通常是BOS的晚期征兆,可能直到肺功能出现更显著的下降才会表现。因此,NIH反应标准在没有FEV1测量的情况下使用NIH症状得分可导致对反应的高估,尤其是在患有次晚期疾病的患者中如此。在该数据集中,使用NIH症状得分定义或升级实现了NIH反应的19名受试者中的7名(37%)的临床反应。此外,症状得分的临床意义可能取决于临床环境。例如,在BOS中,症状测量可能在患有更晚期疾病的患者(其中显著FEV1反应的可能性较小)中承担更多的权重。鉴于许多cGVHD数据集中规模有限或缺乏标准化随访,如何整合个体指标(PFT,症状)和其他测量(功能评估、生物标记物)来完善BOS的反应标准仍然未知。

[0231] 本实施例的数据表明,对于患有轻度至中度BOS(包括但不限于早期BOS)的受试者,贝鲁舒地尔与肺特异性临床反应相关。

实施例4:该实施例描述了一项III期研究,以评价口服贝鲁舒地尔对双侧肺移植后患有慢性肺同种异体移植物功能障碍(CLAD)的成人参与者的功效

[0232] 本研究将评价在≥18岁且双侧肺移植后至少1年的患有CLAD 1期或2期的男性或

女性参与者中贝鲁舒地尔治疗的功效和安全性。

受试者合格性

[0233] 合格的患者是至少18岁的参与者,他们是双侧肺移植的受体,并有进行性CLAD 1期和2期的证据(第1秒用力呼气量(FEV1)为移植后峰值的>50%至80%),并伴随使用阿奇霉素疗法和免疫抑制的标准护理方案。

[0234] 入选标准。只有在符合以下所有标准的情况下,参与者才有资格被纳入研究。参与者必须在签署知情同意书时至少18岁。参与者类型和疾病特征:参与者在筛选时双侧肺移植后 ≥ 1 年。参与者在筛选前9个月内被诊断为患有CLAD。在筛选和随机化时,参与者呈现为患有CLAD 1期或2期;FEV1为>50%至80% PTBL。参与者呈现为患有进行性CLAD。参与者愿意按照中心协议继续所有护理标准治疗。参与者在诊断为CLAD后已接受至少6周阿奇霉素。参与者身体质量指数 $\geq 18\text{kg/m}^2$ 。

[0235] 排除标准。如果符合以下任一标准,则将参与者排除在研究之外。医学病症:FEV₁ $\leq$ 移植后基线值的50% (CLAD 3和4)。参与者入组其他临床试验。参与者不耐受贝鲁舒地尔或其任何组分。任何可能影响肺功能测试能力的情况。可以由非CLAD原因解释的肺功能下降。在随机化之前的3年内被诊断为恶性肿瘤或对恶性肿瘤进行了治疗,除了完全切除皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、原位恶性肿瘤或治愈性疗法后的低危前列腺癌。未经治疗的症状性胃食管反流病(GERD)。在室内空气中<88%的基线静息氧饱和度或在静息时使用补充氧。已知QT间期延长(>480毫秒)。

[0236] 既往/伴随疗法。参与者已接受过除了阿奇霉素和护理标准免疫抑制剂之外的针对CLAD的疗法。

[0237] 接受了任何研究药物、或任何研究设备或程序或本研究的禁忌疗法。参与者先前曾暴露于贝鲁舒地尔。

[0238] 其他排除标准。对任何研究干预措施或其组分或药物的敏感性,或者研究者认为禁忌参与研究的其他过敏。已知对阿奇霉素、红霉素、任何大环内酯或酮内酯药物具有超敏性的参与者被排除在研究之外。

研究设计和治疗

[0239] 在26周的双盲治疗期期间,患者将接受贝鲁舒地尔或安慰剂。参与者已接受过阿奇霉素治疗,并将在护理标准免疫抑制疗法之外还接受持续的阿奇霉素治疗。这项研究将评估QD口服贝鲁舒地尔200mg (如果参与者服用强CYP3A诱导剂或质子泵抑制剂,则为200mg BID) 或安慰剂对肺功能下降的影响,如通过肺功能下降的参与者百分比所评估的。例如,肺功能下降可通过研究期间FEV1的变化所评估。

[0240] 该研究将由长达4周的筛选期、然后是26周的双盲治疗期组成。在26周的双盲治疗期完成后,所有研究参与者将参加口服贝鲁舒地尔200mg的OLE期(QD;或如果参与者服用强CYP3A诱导剂或质子泵抑制剂,则为BID),持续26周。

研究终点

[0241] 终点目标:证明贝鲁舒地尔与安慰剂相比在双侧肺移植后的1期和2期CLAD进展中的功效,并评估贝鲁舒地尔如何影响CLAD参与者的肺功能;证明贝鲁舒地尔与安慰剂相比对在双侧肺移植后CLAD参与者中如通过FEV1测量的肺功能的功效,可以使用其他肺功能测量值,如用力肺活量(FVC)、肺总量(TLC);和肺一氧化碳弥散量(DLco);评价贝鲁舒地尔对

CLAD进展(双盲治疗期期间,到CLAD进展所用的时间)的影响;评价贝鲁舒地尔对患者报告结局(PRO)(如患者报告结局中从基线到第26周的变化)的影响;评估贝鲁舒地尔在双侧肺移植后的CLAD参与者中的安全性(治疗中出现的不良事件(TEAE)、特别关注的不良事件(AESI)和实验室结果)。

[0242] 尽管出于清楚和理解的目的,已经通过说明和例子的方式详细地描述了本发明,但是描述和例子不应被解释为限制本发明的范围。在此引用的所有专利和科学文献的公开内容均以其全文通过引用并入本文。

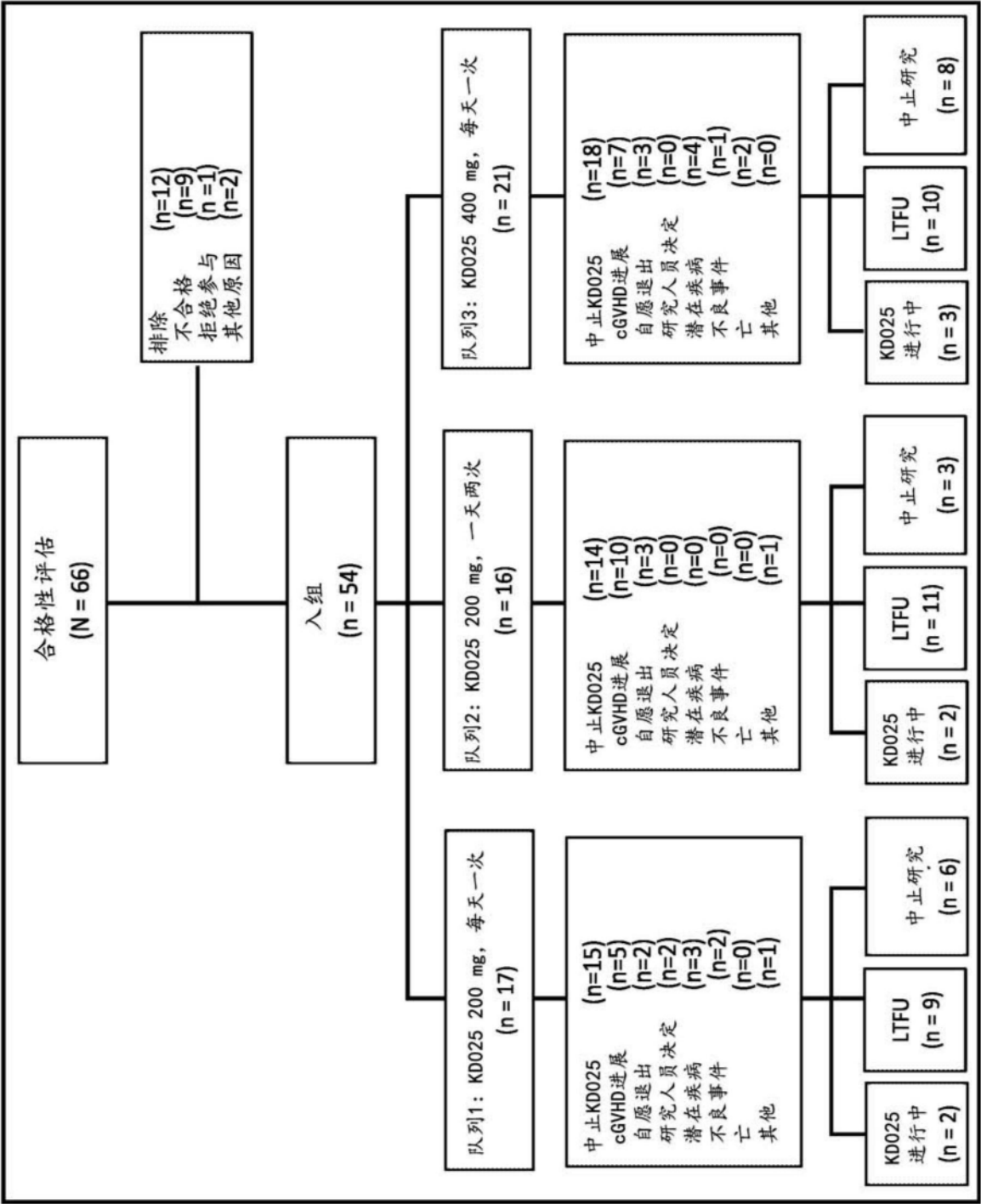


图1

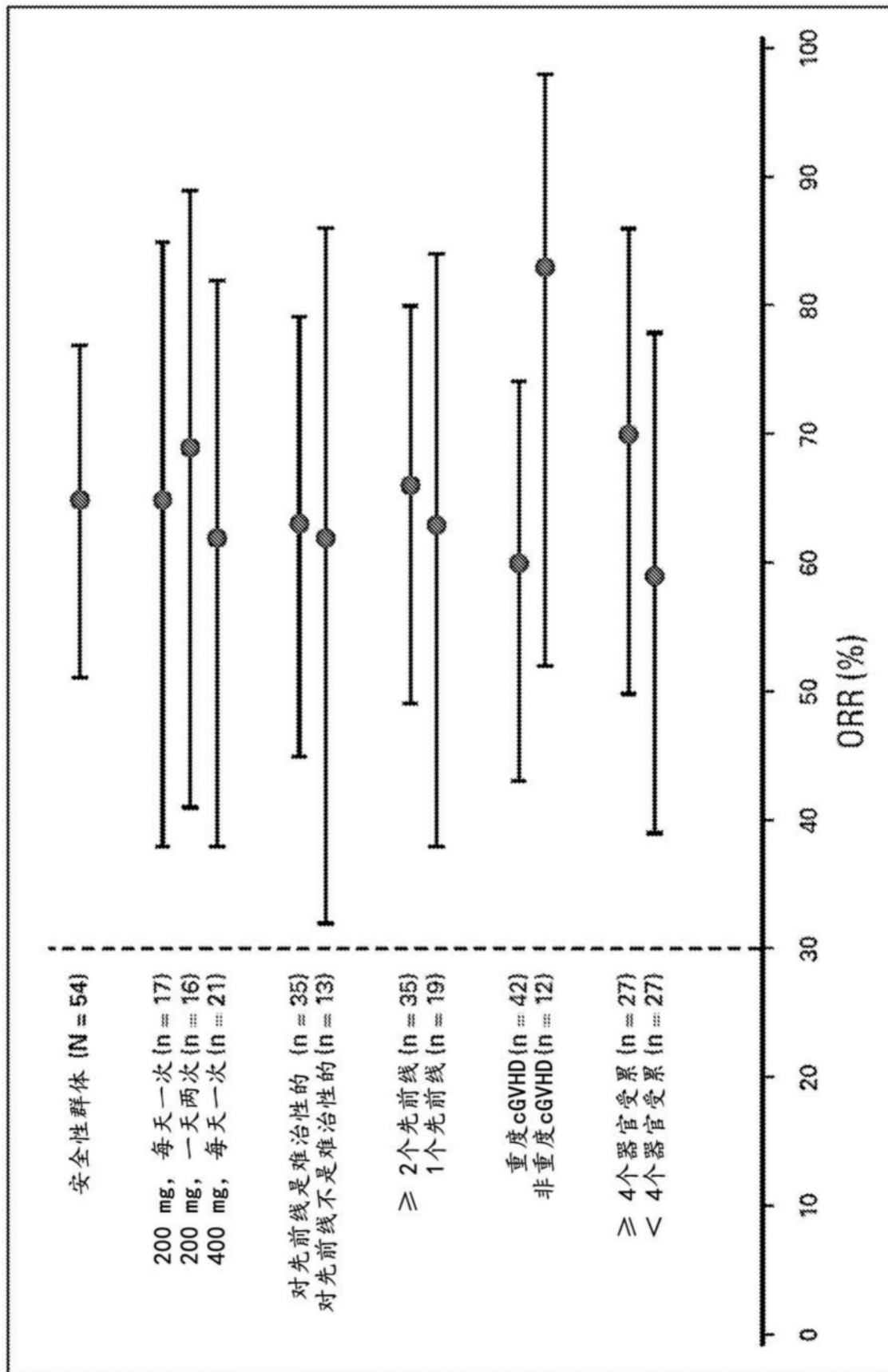


图2

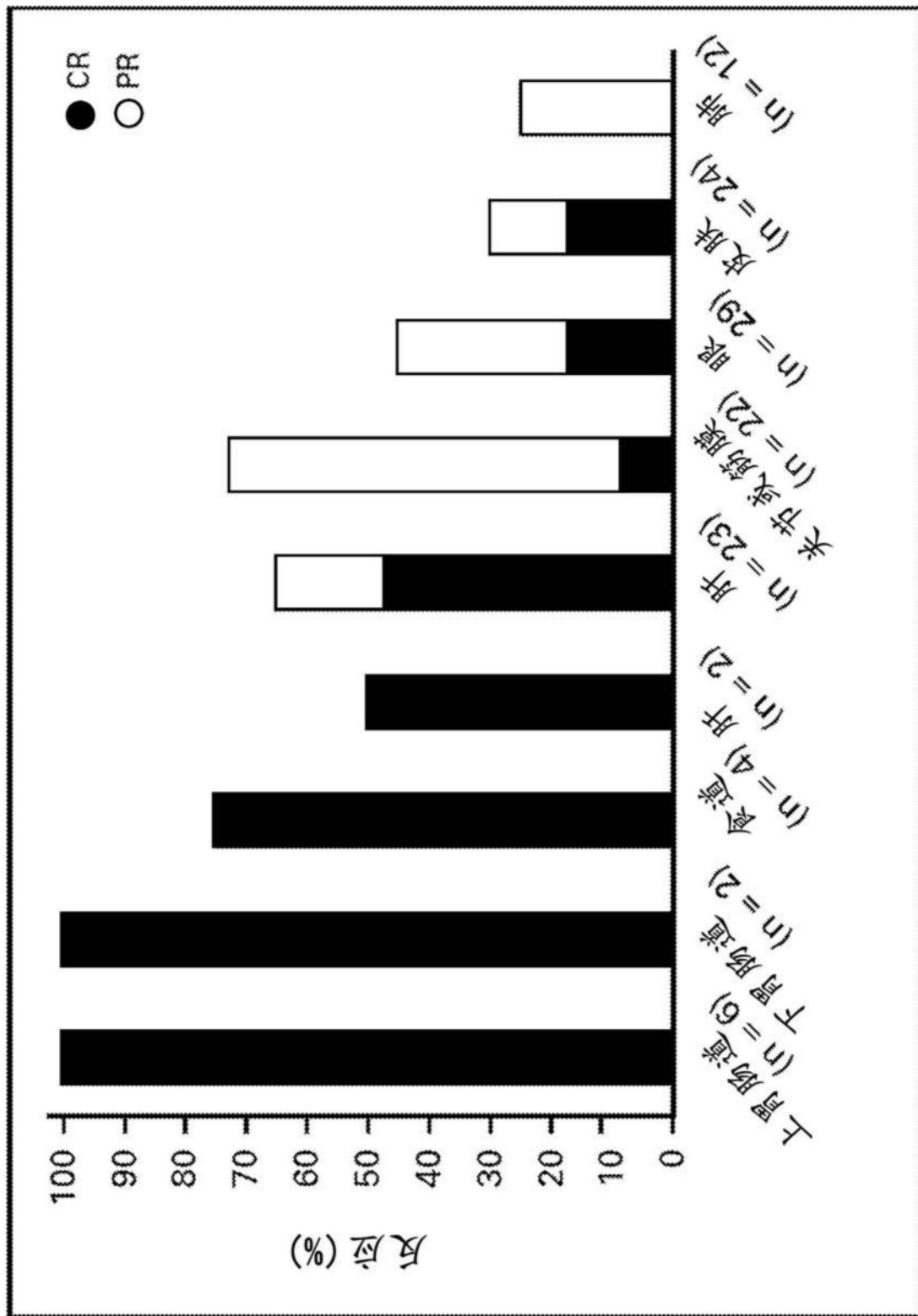


图3A

	反应者	GSR	眼	皮肤	嘴	关节和筋膜	肺	上胃肠道	食道	下胃肠道	肝
队列1: 200 mg, 每天一次	Y	PR	St	CR	PR	St					
	Y	PR	St	St	St	PR					
	Y	PR	PR		CR						
	Y	PR	PR				St		CR		
	Y	PR	CR		CR			CR		CR	
	Y	PR	St	CR	CR			St		St	
	Y	PR	CR	St	CR	PR					
	Y	St	St	St	St	PR					
	Y	PR	St	PR	PR	PR	St	CR			
	Y	PR	St	St	St	PR	St				
	Y	St	CR				St				
	N	PR	St	P	St						
	N		St	P	St	P					
	N	St	St	St	PR	PR					St
	N	St		P	St	St					
	N	St	St	St	St	St		St	St		
	N	St	St	St	St	St					St
队列2: 200 mg, 一天两次	Y	PR	PR			PR					
	Y	PR	St	St	St	PR		CR			
	Y	PR	St		CR						
	Y	PR		St	CR	PR		CR		St	
	Y	PR	CR	CR	CR	St		St		CR	St
	Y	PR	PR	St		St		CR	St		
	Y	St	St	St	PR	St					
	Y	St		St	St	St					CR
	Y	PR	St		St		St	St			
	Y	PR	PR	PR	St	PR					St
	Y	St	St	St	St	PR					St
	N	P		P	St	New					
	N	St	St	St	CR	P	St	CR		CR	
	N	St		St	St	St		St	St	St	
	N	St	St	St	St	St					
	N	St					St				
队列3: 400 mg, 每天一次	Y	PR	St	CR	PR						
	Y	PR		St		St					
	Y	PR	St	St	CR	PR	PR				
	Y	St		St	St	CR			CR		St
	Y	St	St	St	St		PR				
	Y	PR	St	St	St	PR	St	St	St		
	Y	PR	PR		St					St	
	Y	St	St	St	CR	PR	St		St		
	Y	PR	St	PR	CR	St			CR		
	Y	PR	PR			PR			St		
	Y	PR	PR		St		St				
	Y	PR	CR	St	CR	PR					
	Y	PR	St	St				CR			
	N	St	St	St	P	St					
	N	St	St	St	St						
	N	St		St						St	St
	N	St	St				St	St	St		
队列1: 200 mg, 每天一次	N	St									
	N	PR	St	St		PR					
	N	PR	St	St		PR					
	N	PR	PR		CR						
	N	St	St					P		CR	
	N	St	St		St				CR		P
	N	PR	P	PR	Pr			St		St	
	N	PR	CR	St	CR	PR					
	N	St	St	St	St	PR					
	N	PR	St	St	St	PR	St	CR			
	N	St	St	St	St	St	St				
	N	St	CR				St				
	Y	PR	St	P	St						
	Y		St	P	St	P ^a					
	Y	St	P	St	PR	PR					St
	Y	St		P	St	St					
队列2: 200 mg, 一天两次	N	PR	PR			P					
	N	St	St	St	St	P ^a		CR			
	N	PR	St		PR						
	N	PR		P	CR	P ^a		St			
	N	PR	St	PR	St					CR	New
	N	PR	PR	St		P ^a		CR			
	N	St	P	St	PR	St					
	N	P	New	St	St	St					
	N	St	St				St				
	N	St	PR	St	St	PR					St
	N	St	St	St	St	PR					St
	Y	P		P	St	New					
	Y	St	St	St	PR	P	P	CR		CR	
	Y	St		St	St	St					
	Y	St	St	St	St	St					
	Y	St					St				
队列3: 400 mg, 每天一次	N	PR	St	CR	PR						
	N	St		St		P ^a					
	N	PR	P	St	PR	St	PR				
	N	St		St	St	CR			CR		St
	N	St	St	St	St		St				
	N	PR	St	St	P	PR	St	St	St		
	N	St	St				St				
	N	St	P	P	CR	P ^a	P		St		
	N	PR	St	PR	St	St			CR		
	N	St	PR				P		New		
	N	St	St		St		St				
	N	PR	St	St	CR	PR					
	N	PR	St			P		CR			
	Y	St	St	St	P	St					
	Y	St		St							
	Y	St	St			St			St		
	Y	St	St					P			

新-器官中的
新发cGVHD
P-进展

St-cGVHD稳定

PR-部分反应

CR-完全反应

P^a-基于P-ROM下降1分,
关节和筋膜进展

图3B

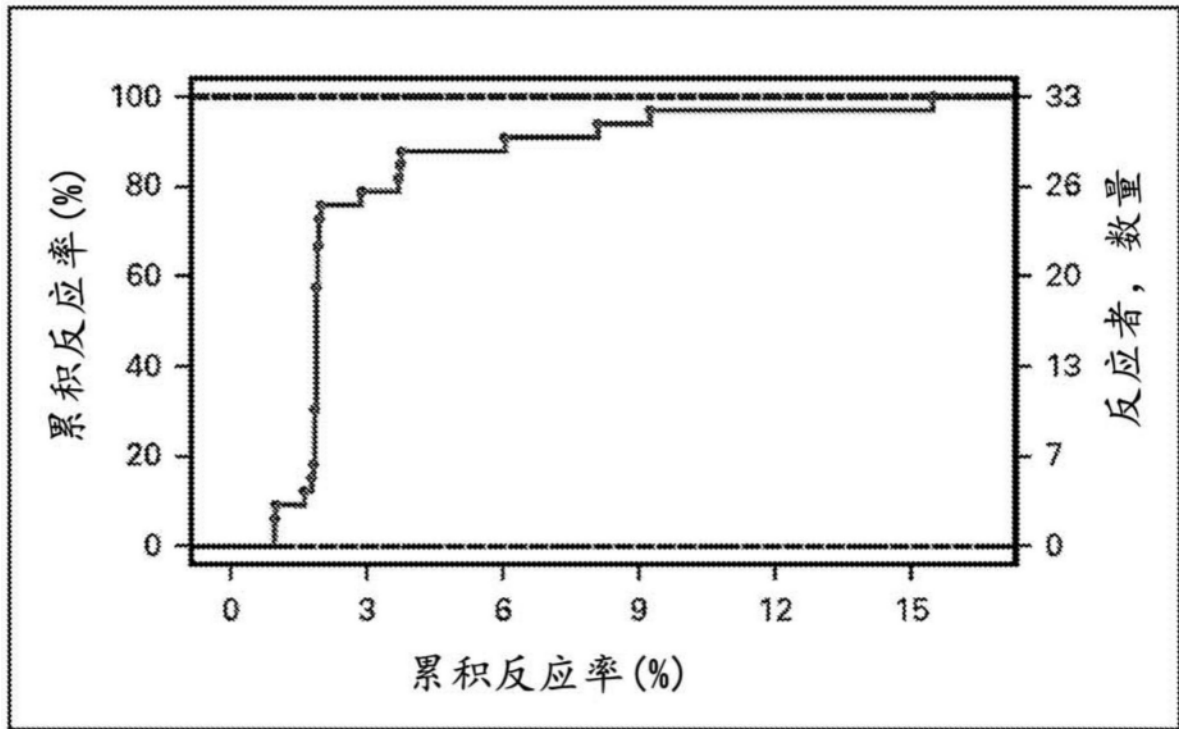


图4

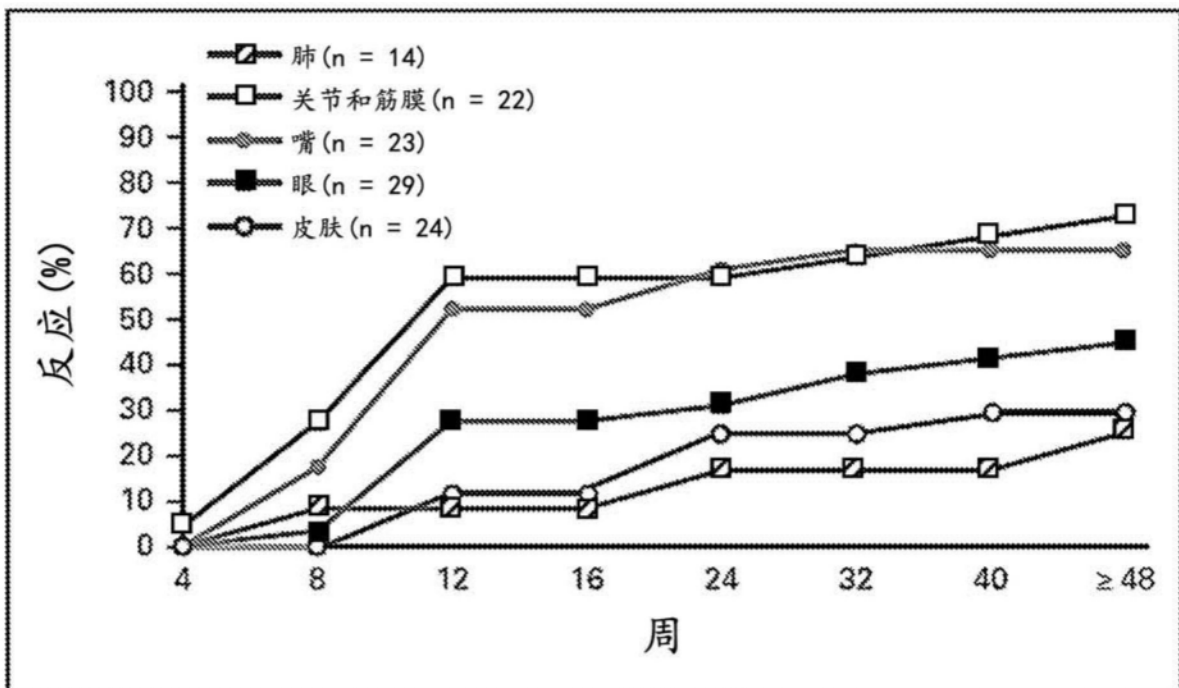


图5

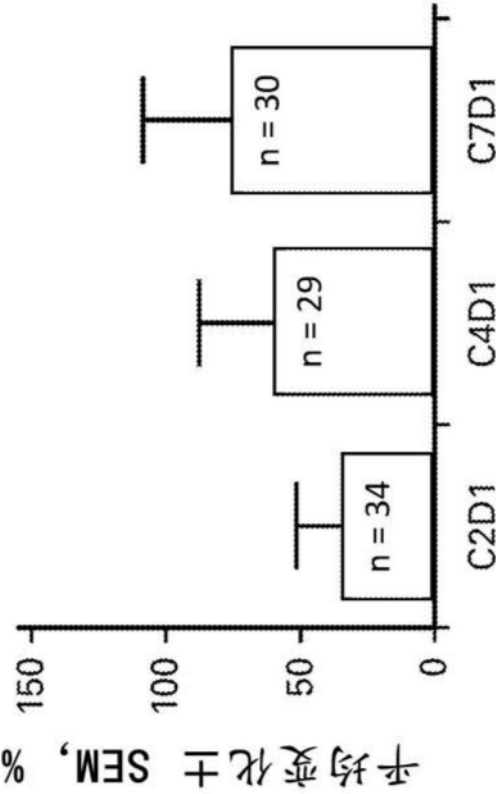


图6A

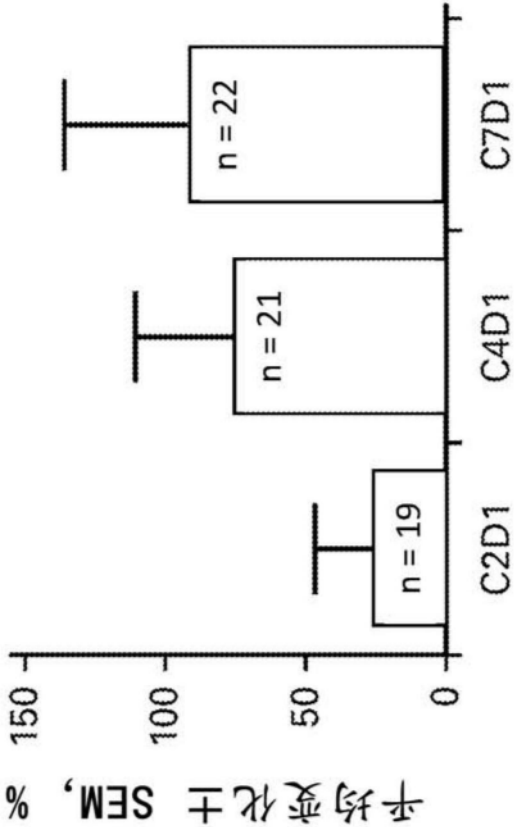


图6B

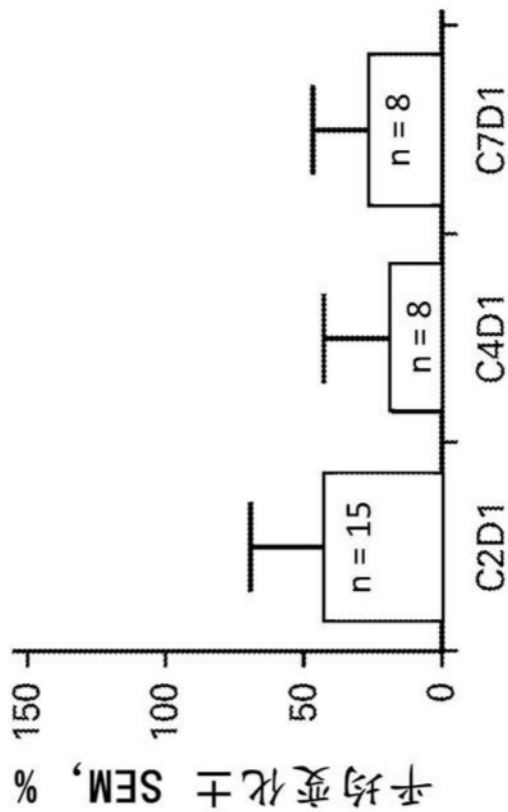


图6C

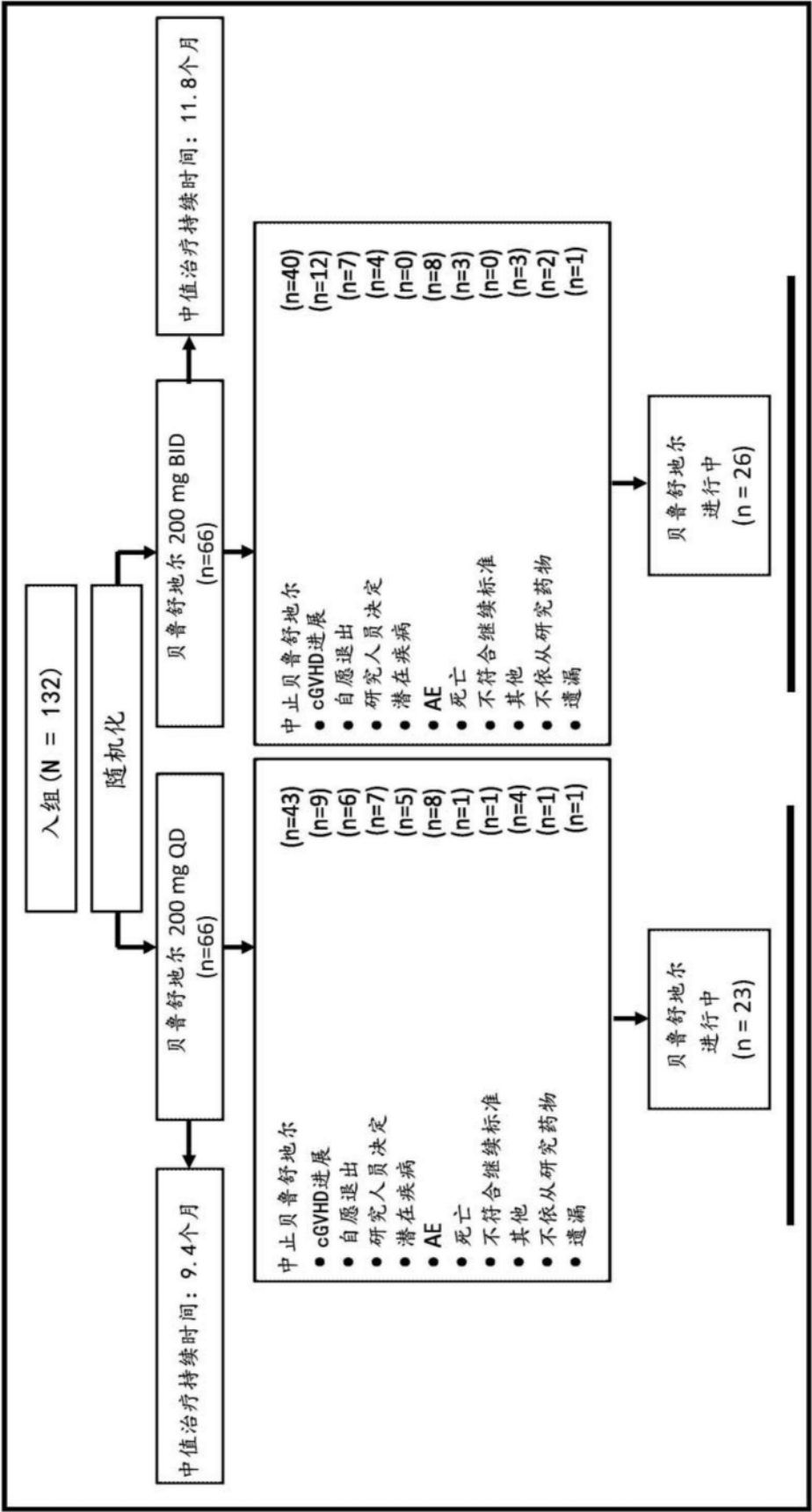


图7

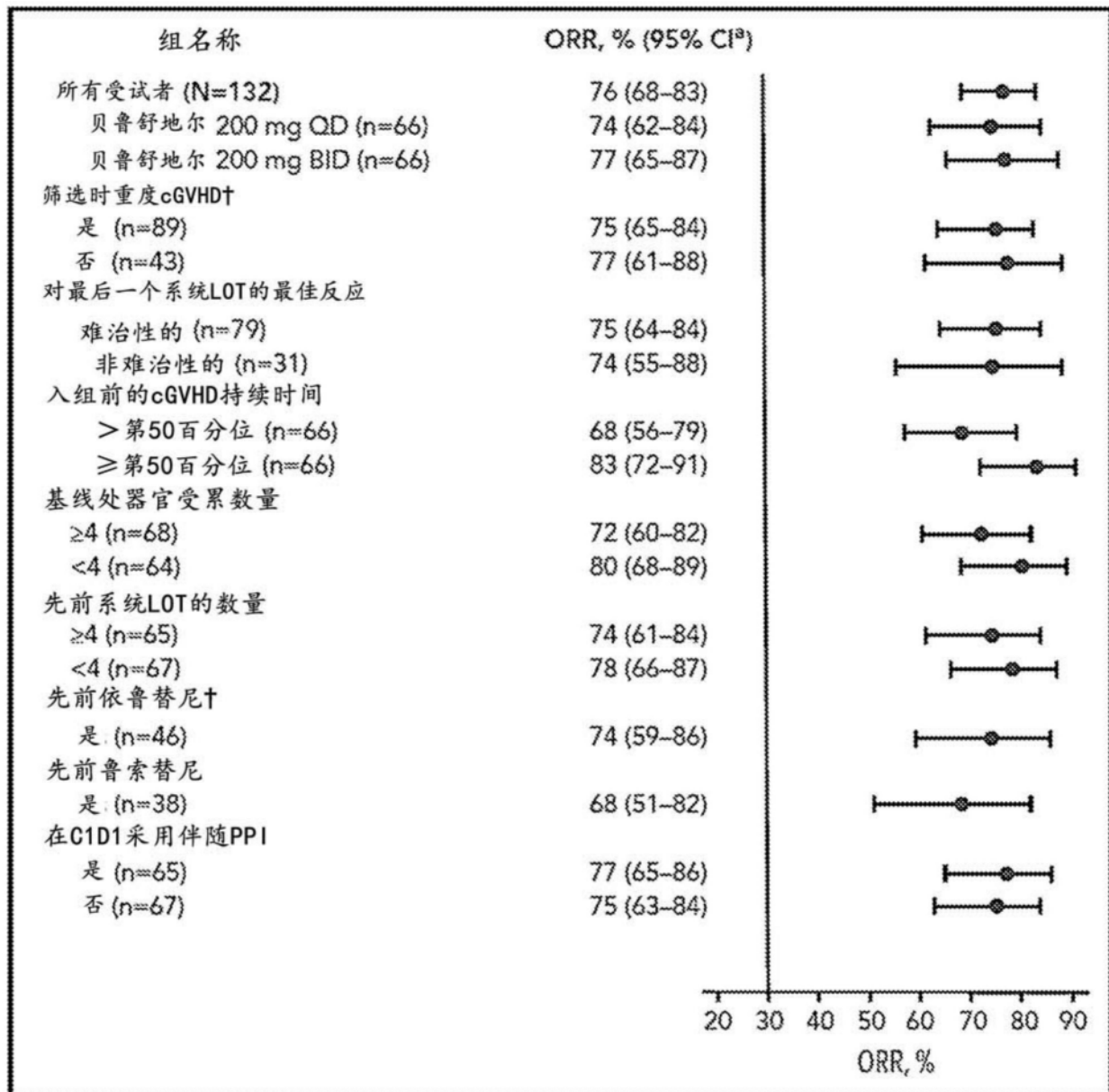


图8

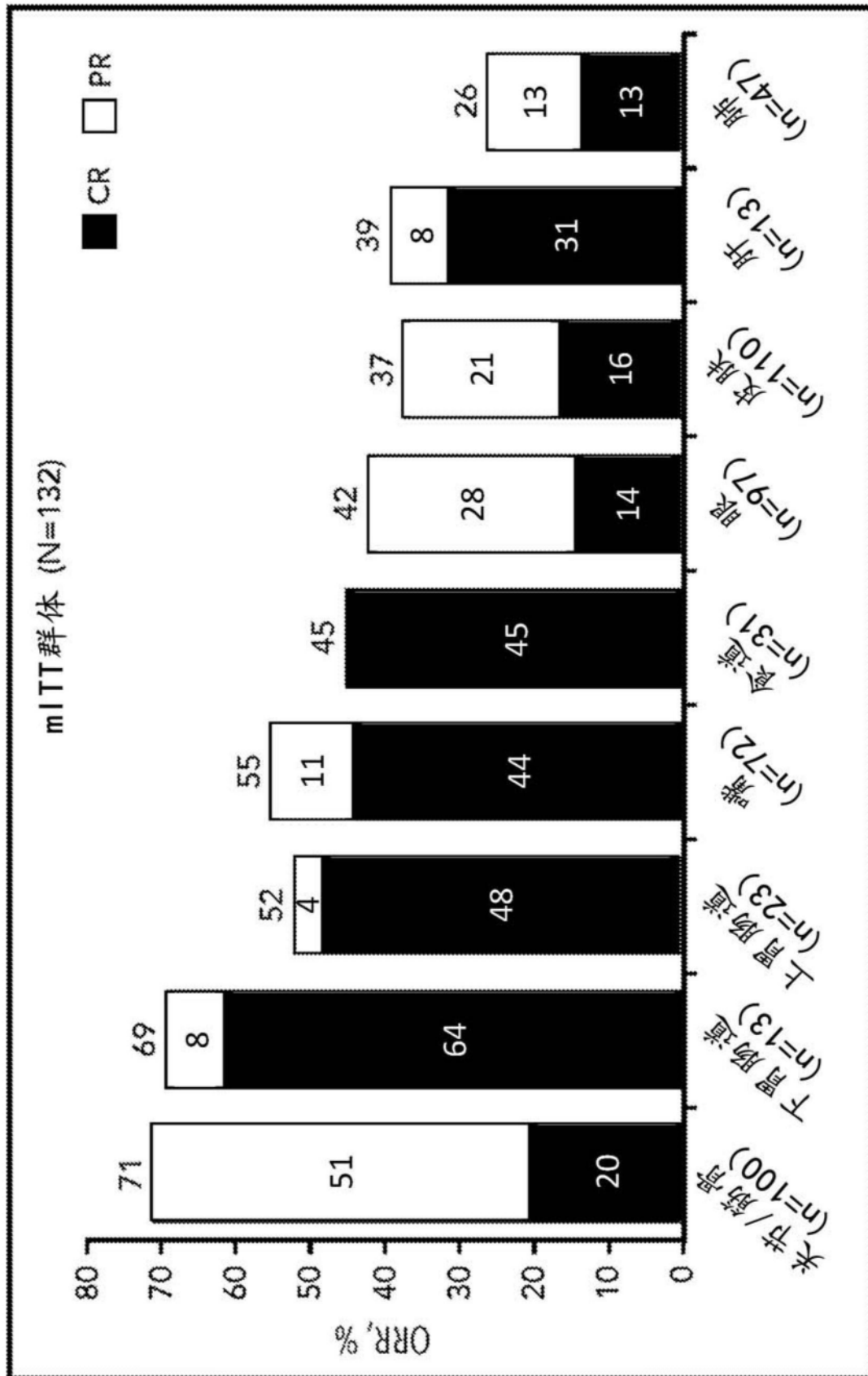


图9

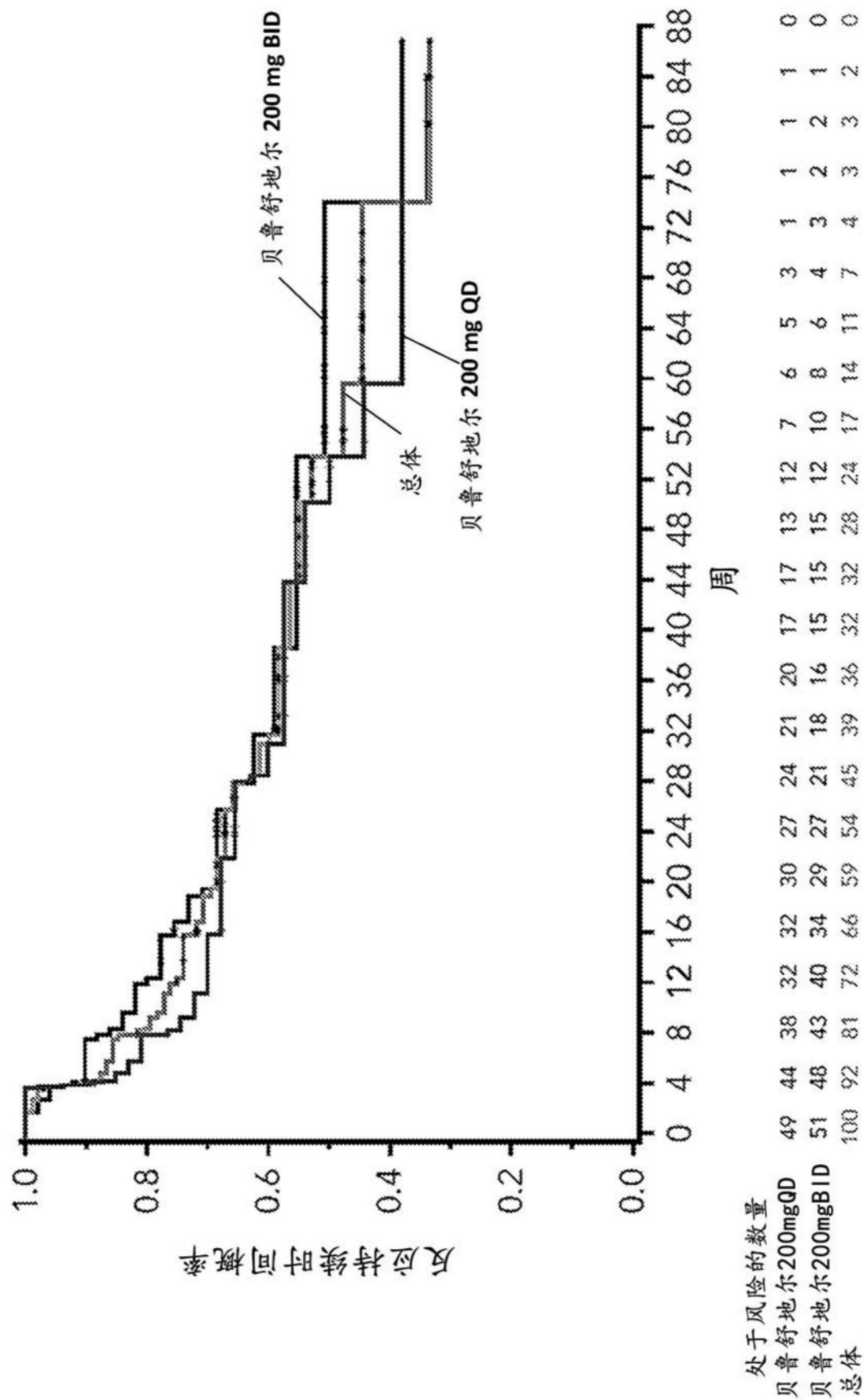


图10A

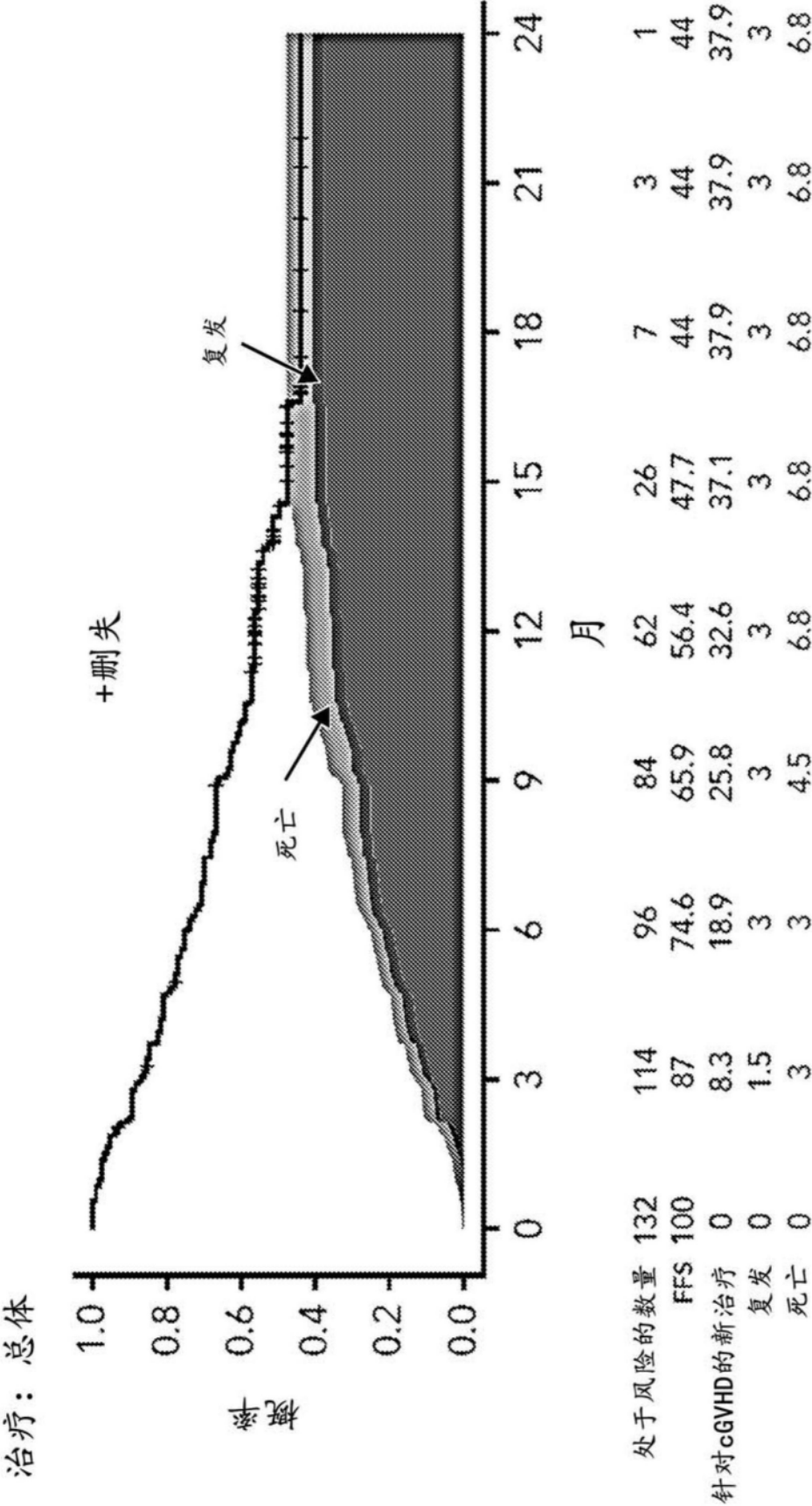


图10B

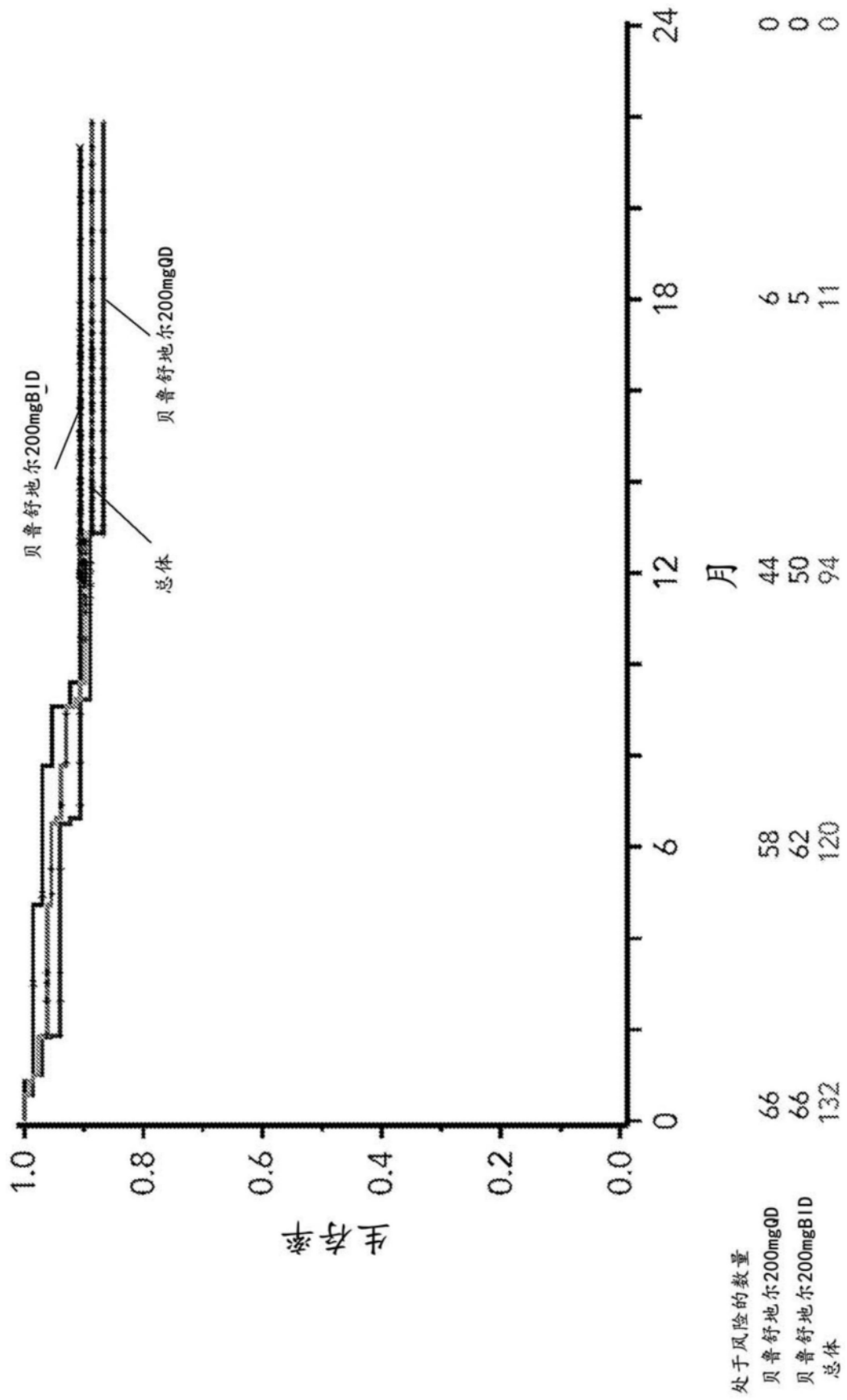


图10C

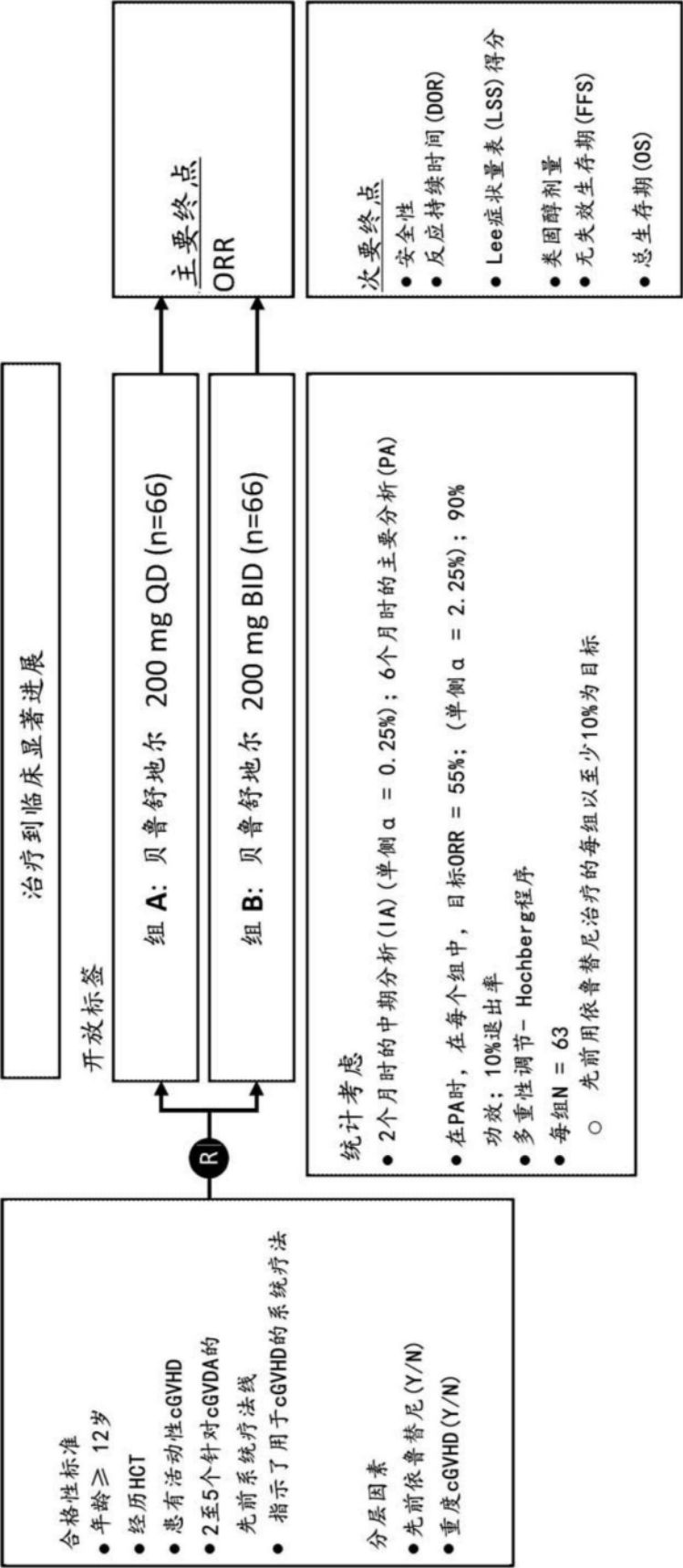


图11

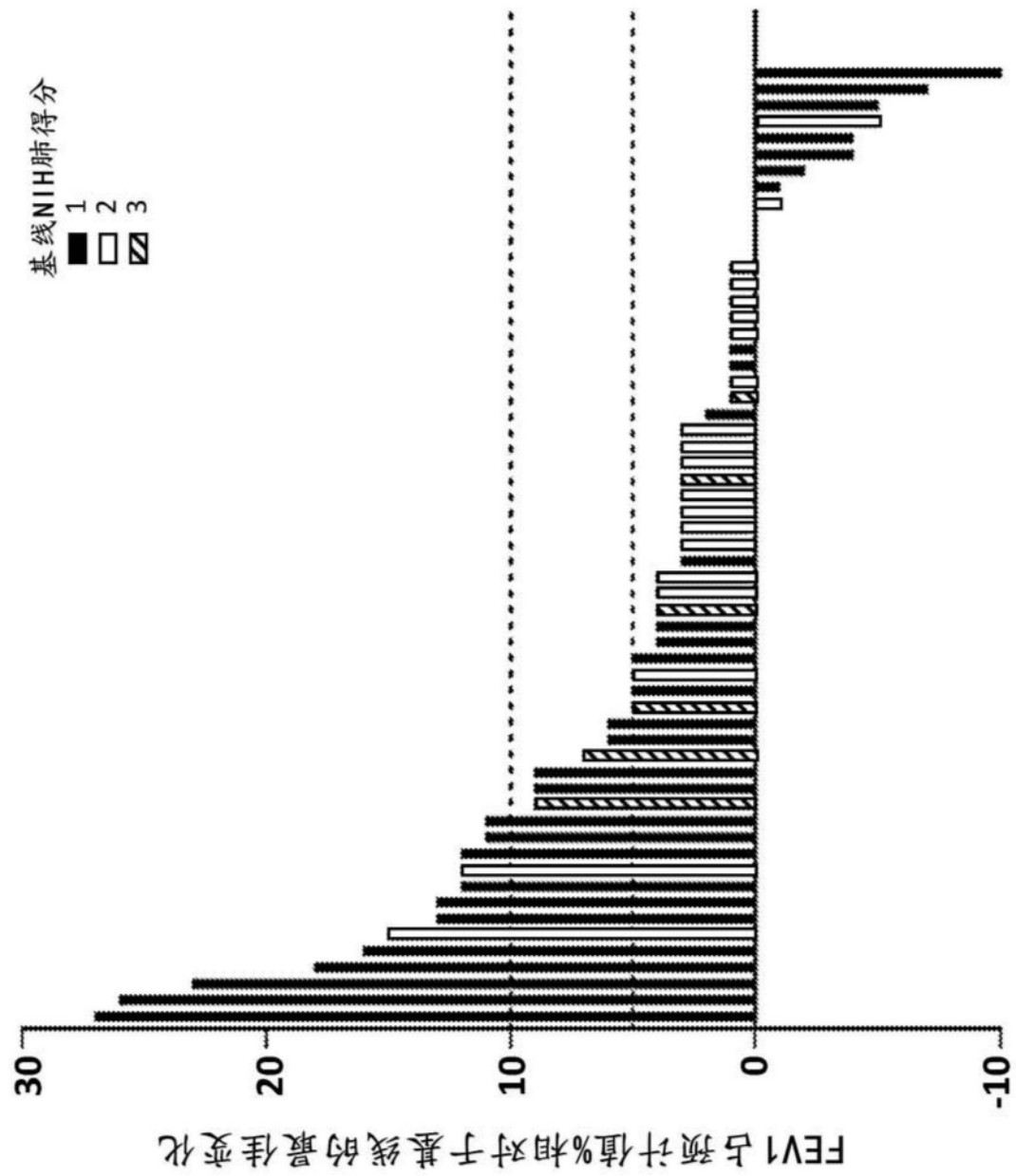


图12

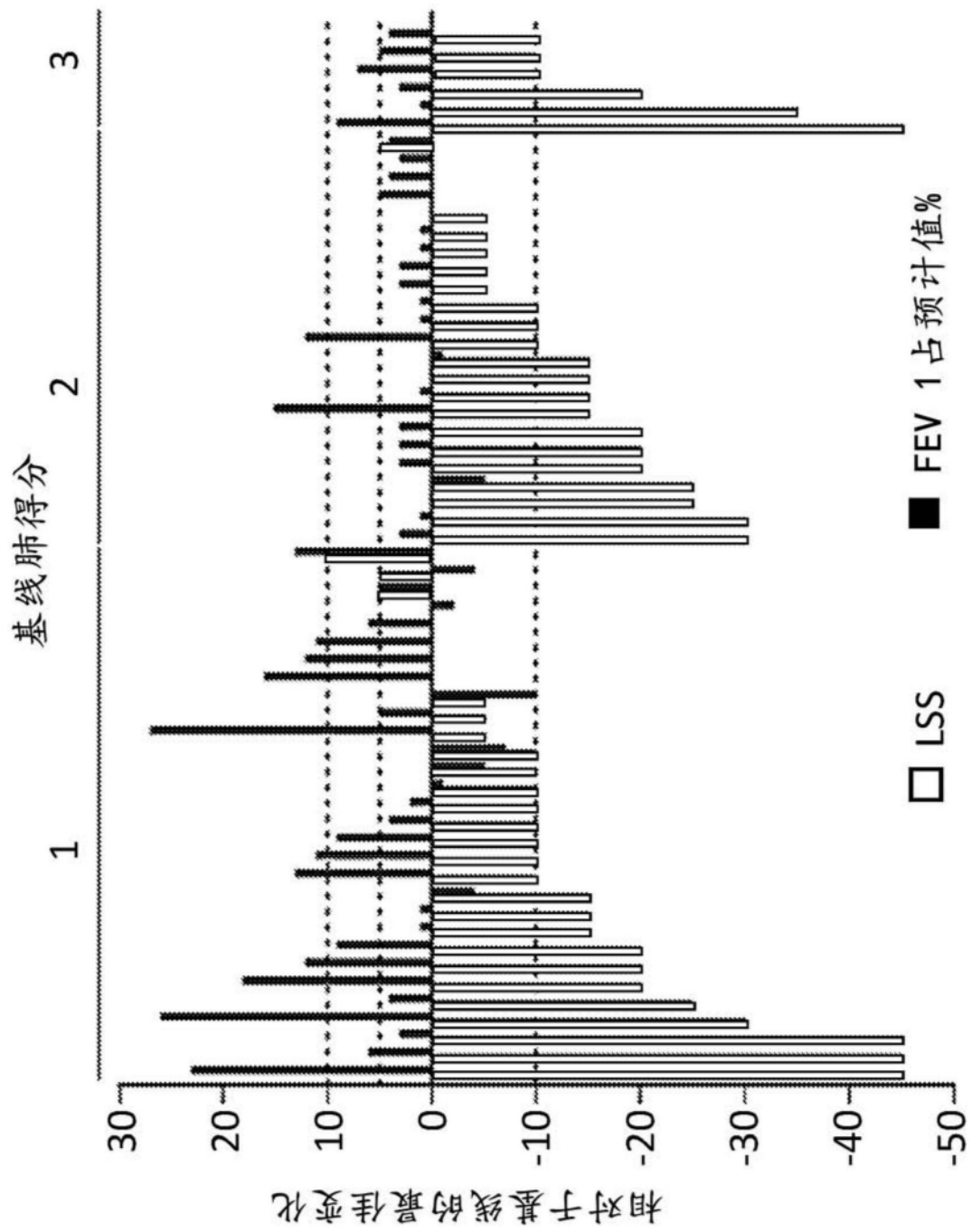


图13

受试者ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
受试者性别	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M	M	F
入组时的NIH严重程度	Mod.	Mod.	Mod.	Sev.	Mod.	Sev.	Mod.	Sev.	Mod.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Mod.
在贝鲁舒地尔之前的最佳反应	PD	SD	UNK	UNK	PR	UNK	SD	SD	PD	PD	PR	SD	PR	PR	PR	PR	SD	PR	PD	SD
入组时的NIH肺得分	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	1

最佳NIH反应	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	NR
通过PFT得出的最佳NIH反应	CR	CR	CR	CR	CR	CR	CR	PR	NR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	PR	NR	NR	NR	NR
最佳NIH肺得分	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
最佳NIH肺症状得分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0
最佳FEV1 占预计值%反应	1-<10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	1-<10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	≤0%
以L计的FEV1的最佳改善%	1-<10%	UNK	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	≥10%	1-<10%	≥10%	UNK	≥10%	≥10%	≤0%	≥10%	≥10%	UNK	UNK	≤0%	≤0%
以mL计的最佳改善%	1-200	UNK	>200	>200	>200	>200	>200	>200	1-200	>200	UNK	>200	>200	≤0	>200	1-200	UNK	UNK	≤0	≤0
Lee肺得分最佳改善	≥0↑	≥0↑	≥20↓	≥20↓	≥20↓	5↓	≥20↓	10-15↓	10-15↓	≥0↑	≥0↑	10-15↓	10-15↓	≥0↑	10-15↓	10-15↓	≥20↓	≥20↓	5↓	≥0↑

图14

受试者ID	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
受试者性别	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	F	M	F	F	M	M	M	M	F	F
入组时的NIH严重程度	Mod.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Mod.	Sev.	Mod.	Sev.
在贝鲁舒地尔之前的最佳反应	PD	SD	PR	SD	UNK	PR	PD	PR	PR	SD	UNK	SD	PD	SD	SD	PR	PD	UNK	UNK	PD
入组时的NIH肺得分	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2
最佳NIH反应	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
通过PFT得出的最佳NIH反应	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
最佳NIH肺得分	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
最佳NIH肺症状得分	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1
最佳FEV1占预计值%反应	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$\geq 10\%$	$\geq 10\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$\leq 0\%$	$1-10\%$
以L计的FEV1的最佳改善%	$1-10\%$	UNK	$1-10\%$	UNK	$\leq 0\%$	$\geq 10\%$	$1-10\%$	$1-10\%$	$1-10\%$	$1-10\%$	UNK	$\leq 0\%$	$\geq 10\%$	UNK	$1-10\%$	UNK	UNK	UNK	UNK	$\leq 0\%$
以mL计的最佳改善%	1-200	UNK	1-200	UNK	≤ 0	>200	1-200	1-200	1-200	1-200	UNK	≤ 0	>200	UNK	1-200	UNK	UNK	>200	UNK	≤ 0
Lee肺得分最佳改善	10-15↓	5↓	$\geq 0\uparrow$	10-15↓	10-15↓	10-15↓	10-15↓	$\geq 20\downarrow$	10-15↓	$\geq 20\downarrow$	$\geq 20\downarrow$	10-15↓	$\geq 0\uparrow$	5↓	10-15↓	$\geq 0\uparrow$	5↓	$\geq 20\downarrow$	10-15↓	10-15↓

图14(续)

受试者 ID	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
受试者性别	F	M	F	M	F	M	M	M	F	F	M	F	F	F	M	M	F	M	F
入组时的NIH严重程度	Sev.	Mod.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.	Sev.
在贝鲁舒地尔之前的最佳反应	UNK	SD	SD	SD	SD	UNK	SD	SD	PD	SD	SD	PD	PD	SD	SD	SD	UNK	SD	SD
入组时的NIH肺得分	2	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
最佳NIH反应	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
通过PFT得出的最佳NIH反应	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
最佳NIH肺得分	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
最佳NIH肺症状得分	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
最佳FEV1占预计值%反应	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	≤0%	≤0%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%	1-<10%
以L计的FEV1的最佳改善%	1-<10%	UNK	1-<10%	≤0%	≤0%	≤0%	1-<10%	UNK	1-<10%	≤0%	≥10%	≤0%	≤0%	1-<10%	≥10%	UNK	UNK	UNK	UNK
以mL计的最佳改善%	1-200	UNK	1-200	≤0%	≤0%	≤0%	>200	UNK	1-200	≤0%	>200	≤0%	≤0%	1-200	1-200	UNK	UNK	UNK	UNK
Lee肺得分最佳改善	10-15↓	≥20↓	>0↑	≥20↓	≥20↓	>0↑	>0↑	10-15↓	≥20↓	10-15↓	5↓	≥20↓	5↓	5↓	10-15↓	≥20↓	10-15↓	≥20↓	≥20↓

图14(续)

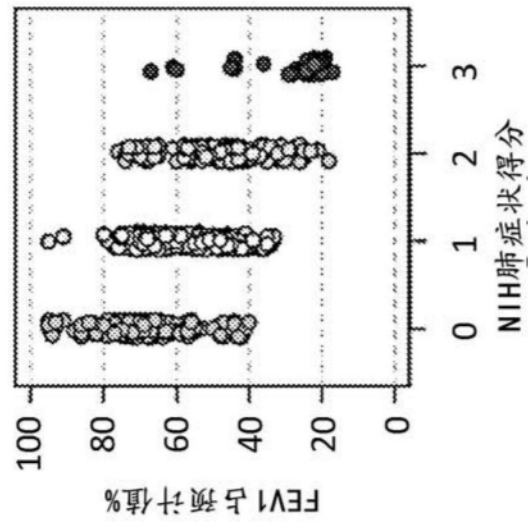


图15A

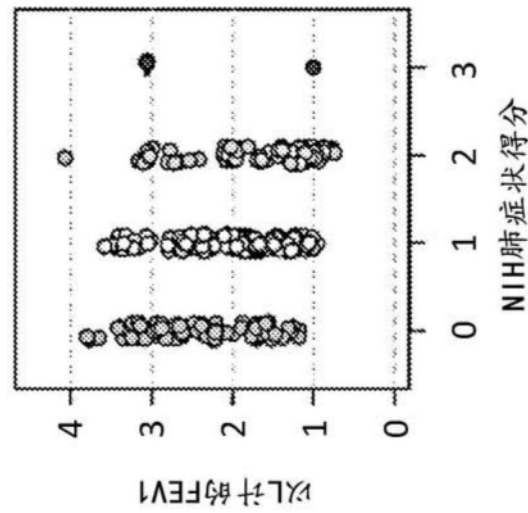


图15B

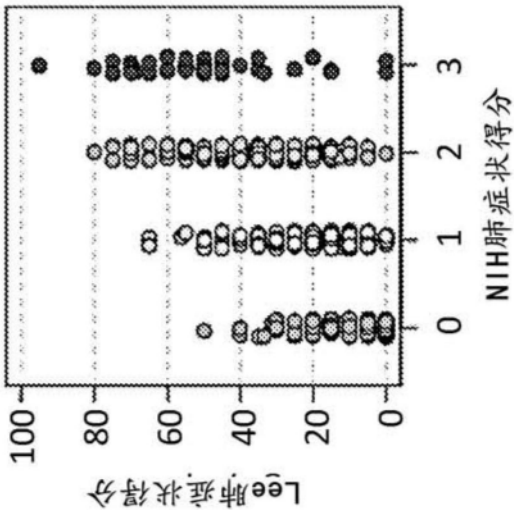


图15C

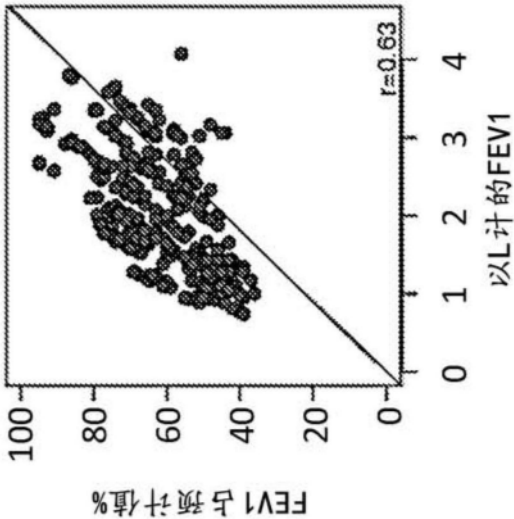


图15D

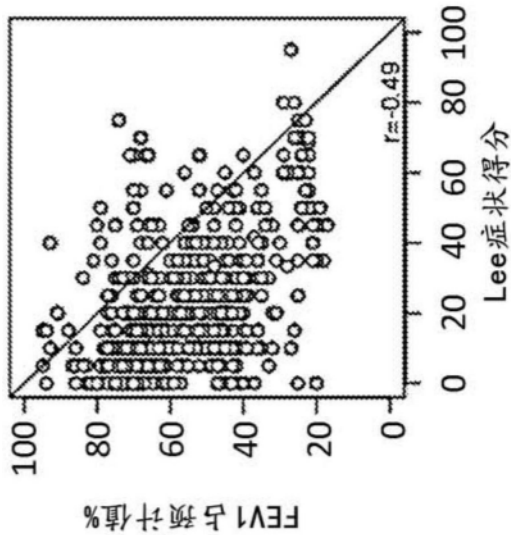


图15E

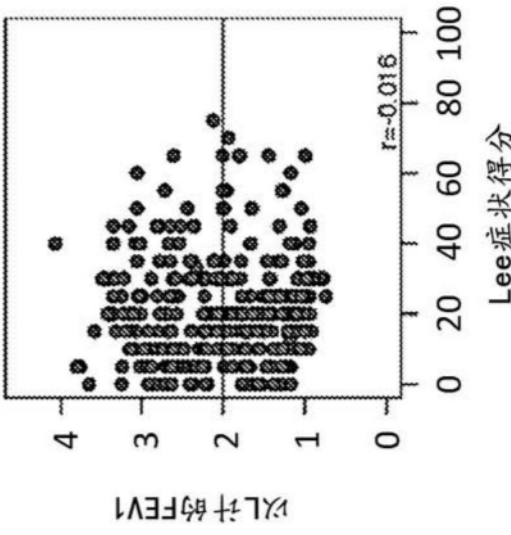


图15F

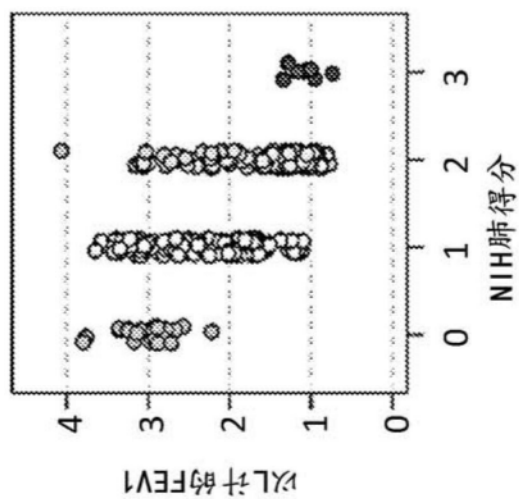


图15G

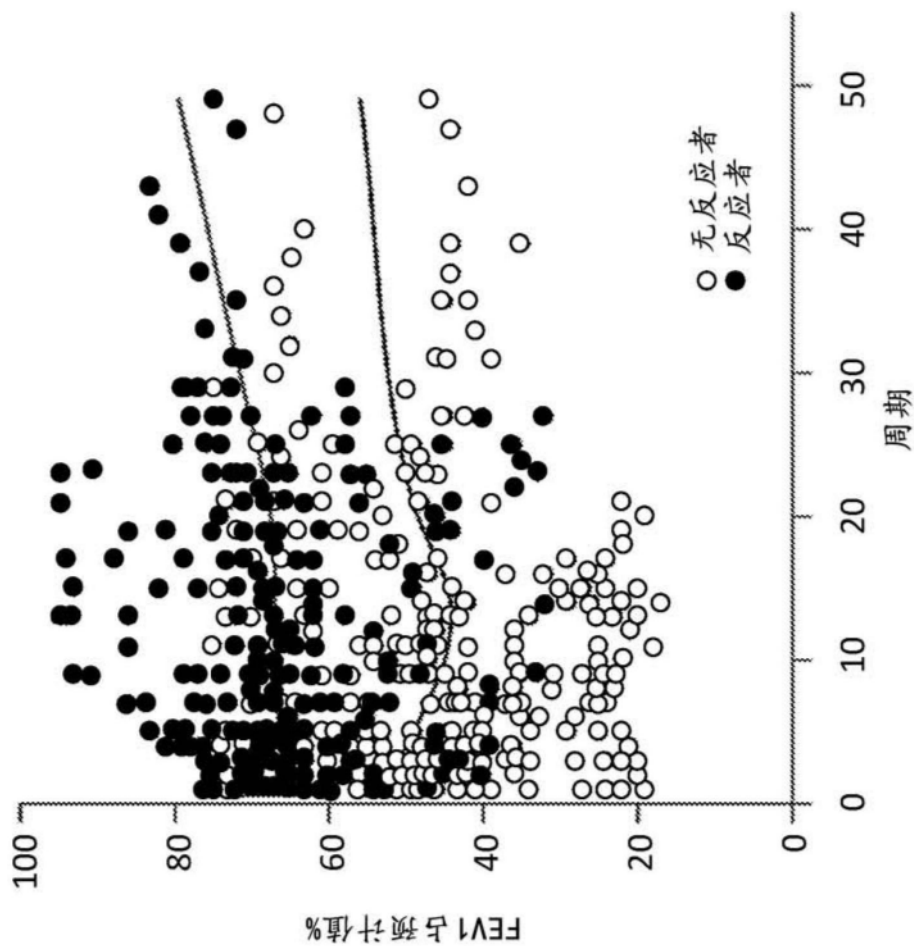


图16

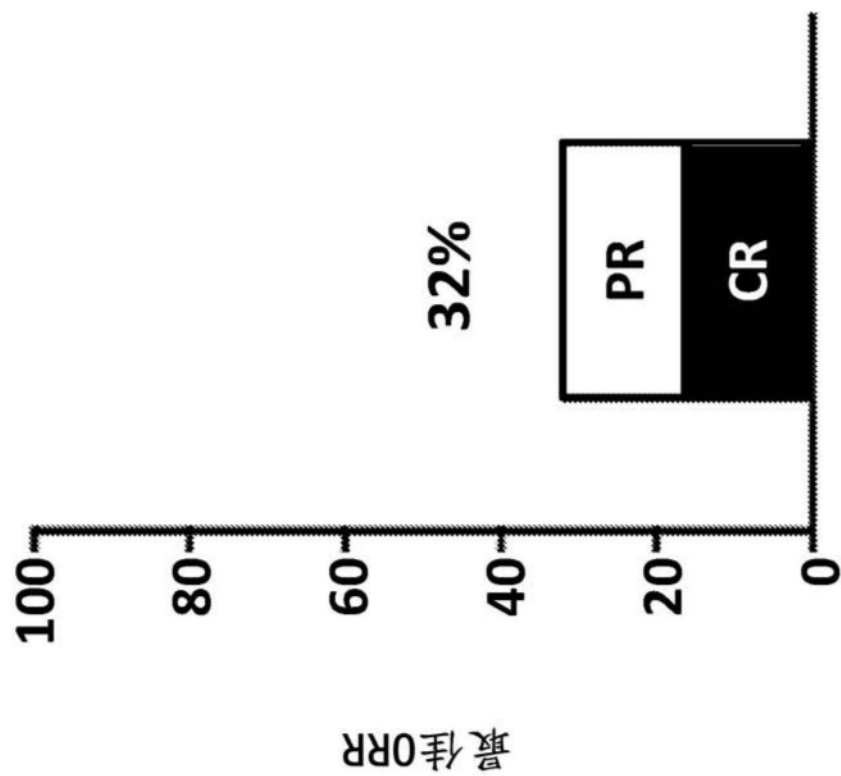


图17