

目录外西药-申报条件1-新增通用名

申请新增：慢性移植物抗宿主病

临床主要应用科室：血液科

甲磺酸贝舒地尔片(易来克®)

赛诺菲（北京）制药有限公司

2024年7月

【中国大陆首次上市时间】 2023年8月

【大陆同通用名药品上市情况】 无

【是否为OTC药品】 否

【全球首个上市国家及时间】 美国，2021年7月

sanofi

全球唯一选择性ROCK2抑制剂，治疗异基因造血干细胞移植后并发症“慢性移植物抗宿主病(cGVHD)”，唯一可逆转器官纤维化并实现免疫稳态的后线疗法，填补目录空白

目录内尚无慢性移植物抗宿主病后线治疗，未满足需求大

- 是异基因造血干细胞移植后**常见并发症**，由移植的供者免疫细胞攻击受者（宿主）的细胞，主要累及多器官组织⁵⁻⁷，是移植后**非复发性死亡的首要原因**¹⁰
- **纤维化**是慢性GVHD区别于急性GVHD的决定性病理特征，导致组织失去活性，最终**造成不可逆的功能障碍**，严重影响患者预后^{1,2}；其中尤以**肺纤维化**仍无较好的治疗方法，严重影响患者肺功能，生存率低

国际权威组织NIH: cGVHD治疗以
建立免疫耐受以维持免疫稳态，预防或减少纤维化为目标^{3,4}

建议参照药：无

- **医保目录内无**治疗慢性移植物抗宿主病**后线用药**；
- 传统二线治疗无优选方案，**均不能兼顾**免疫稳态恢复和纤维化逆转的疾病治疗目标；
- 单臂临床试验，患者基线**已使用过**芦可替尼和伊布替尼等**多线传统疗法**

甲磺酸贝舒地尔片

适应症	用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 12岁及以上 慢性移植物抗宿主病患者 ⁸
注册规格	0.2 g (按C26H24N6O2计) /片, 30片/瓶 ⁸
用法用量	口服，每次0.2g，每日1次，直至慢性移植物抗宿主病病情出现进展需要新的系统性治疗为止 ⁸
疾病流行病学	每年异基因造血干细胞移植数量1.5w例，约53%发生cGVHD，其中90%接受激素一线治疗，70%进入后线，预计适用人群约3-5千人 ¹¹

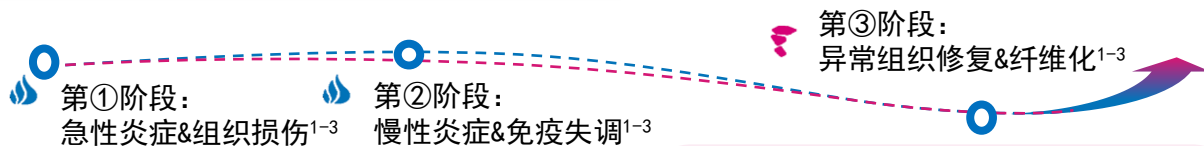
贝舒地尔唯一可实现治疗目标：逆转纤维化并实现免疫稳态

- ✓ 对于既往**已经接受过多线传统治疗**的中国患者，整体患者**ORR仍高达73%以上**，各器官均可实现**临床完全缓解**⁹
- ✓ 尤其对于**生存率仅15%的肺排**患者的**ORR达37%**，**68%**的患者**肺部症状**得到显著改善^{12,13}
- ✓ 实现免疫稳态，从而**降低感染、血象异常**等不良事件风险，且**不增加**原发恶性血液病复发风险^{8,14}

1. Cooke KR, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Feb;23(2):211-234; 2. Hamilton BK. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):648-654; 3. 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 中华血液学杂志, 2021, 42(4):11; 4. 2020 NIH Chronic GvHD Consensus Project on Criteria for Clinical Trials; 5. Arora M, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):449-455; 6. Wingard JR et al.. J Clin Oncol. 2011;29(16):2230-2239; 7. Wong FL, et al. Blood. 2010;115(12):2508-2519; 8. 甲磺酸贝舒地尔说明书; 9. Ying Wang, Depei Wu, Xiang Zhang et al. BMC Medicine (2024) 22:142.. 10. Zachariah et al. Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium, Blood Advances, 5 (20) 2021, 4278-4284; 11. 市场调研结果; 12. DeFilipp Z, et al. Blood Adv. 2023 Nov 28; 7(22): 7006; 13. DeFilipp Z, et al. Blood Adv. 2022;6(24):6263-6270. 14. Cutler C, et al. Blood. 2021;138(22):2278-2289.

慢性移植物抗宿主病是一类免疫介导的炎症性和纤维化疾病，疾病负担重，传统治疗方案均不能兼顾实现免疫稳态与逆转纤维化

疾病危害大、经济负担重



疾病危害

免疫抑制治疗在控制炎症的同时

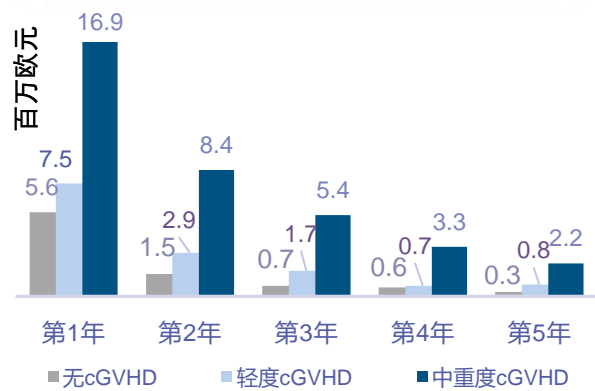
- 减弱移植物抗白血病效应⁴
- 原发病复发率升高⁴
- 感染风险增加⁴

器官受损，甚至危及生命⁵⁻⁷

- 肺部闭塞性细支气管炎（BOS）引发呼吸衰竭甚至死亡，存活率仅15%
- 眼部引发结膜和腺体纤维化，导致视力受损甚至失明
- 关节/筋膜cGVHD多累及手腕或手指，疾病进展可导致残疾

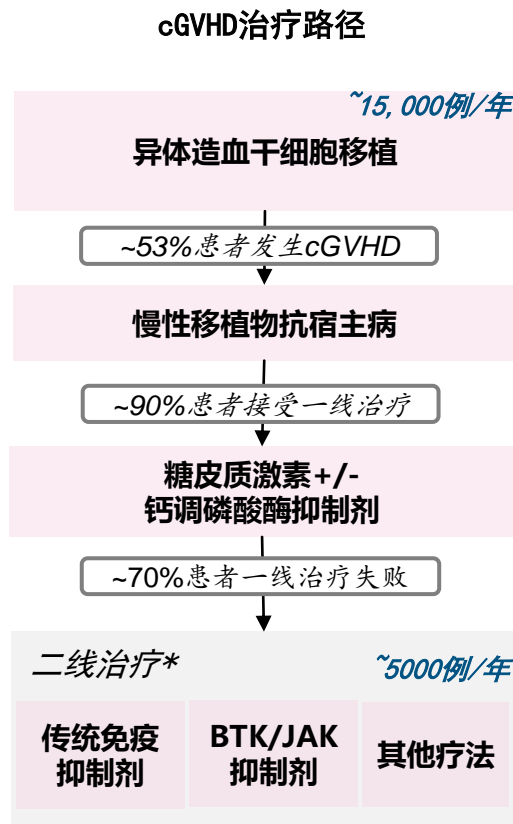
疾病负担

- 异基因造血干细胞移植手术费用高，患者自费负担非常重
- 术后半数患者发生慢性移植物抗宿主病进一步加剧患者后续治疗负担：中重度患者直接经济负担是未发病患者的**3-7倍**⁸



2006-2015年患者住院及门诊直接经济负担

传统治疗方案无法满足临床需求



传统二线疗法存在疗效及安全性不佳等问题

个别器官缓解差

二线治疗后以肺、肝、眼、生殖器^{9,10}和关节和筋膜缓解率较低^{9,10}

纤维化问题难以解决

目前大多数GVHD治疗方法都侧重于**阻断炎症途径**¹¹

缓解持续时间短

约50%的cGVHD患者在**3-4个月**后**还需进行三线治疗**¹²

安全性问题

包括**感染、血象异常**如伊布替尼感染（55%），易出现真菌感染；芦可替尼：易出现血小板减少症（15.2%）、贫血（12.7%）、肺炎（8.5%），特别是病毒（如巨细胞病毒）再激活^{9,10,13}

*指南推荐二线疗法包括：

- 传统免疫抑制剂：甲氨蝶呤（MTX）、吗替麦考酚酯（MMF）、西罗莫司、硫唑嘌呤等
- 芦可替尼（JAK）、伊布替尼（BTKi）、其他：IL-12、间充质干细胞、体外光分离置换法（ECP）等

全球唯一获批用于12岁以上慢性移植物抗宿主病后线治疗的选择性ROCK2抑制剂，填补目录空白，唯一同时实现免疫稳态和逆转纤维化，创新性获国内外权威机构广泛认可

创新双向机制，填补空白

甲磺酸贝舒地尔片

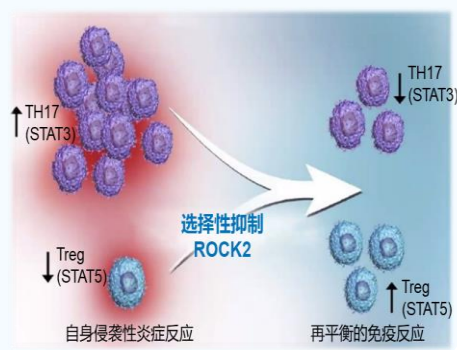
实现免疫稳态

✖ ROCK2

逆转纤维化

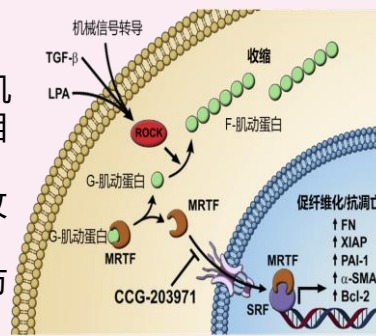
➤ 与传统免疫抑制剂不同，作为免疫调节剂，抑制促炎T细胞功能的同时改善Treg细胞的数量和功能，实现免疫稳态¹⁻²

- 在幼稚T细胞内，减少STAT3磷酸化，导致促炎细胞 (Th17和Tfh) 下调，同时增加STAT5的磷酸化，导致Treg细胞上调，最终恢复免疫稳态



➤ 与芦可替尼、伊布替尼等仅作用于炎症阶段药物不同，可靶向纤维化过程，以减少甚至逆转纤维化^{3*}

- 对成纤维细胞中ROCK2的抑制阻止了G-肌动蛋白聚合成F-肌动蛋白，以及心肌素相关转录因子(MRTF)对促纤维化基因表达的改变⁴，这可以抑制肌成纤维细胞的分化并预防纤维化进展³



突破疗法，儿童适用

中国NMPA突破性治疗认证

美国FDA突破性治疗
优先审评资格
孤儿药认证

欧洲EMA孤儿药认证

*通过减少胶原蛋白沉积、减少肌成纤维细胞数量、减弱胆管反应等实现多通路逆转肝纤维化；动物试验证实可阻止cGVHD小鼠肺纤维化
STAT3和STAT5是分别调节促炎的Th17和Tfh细胞以及抑制性Treg细胞功能的转录因子；MRTF：心肌素相关转录因子；FN：纤连蛋白；

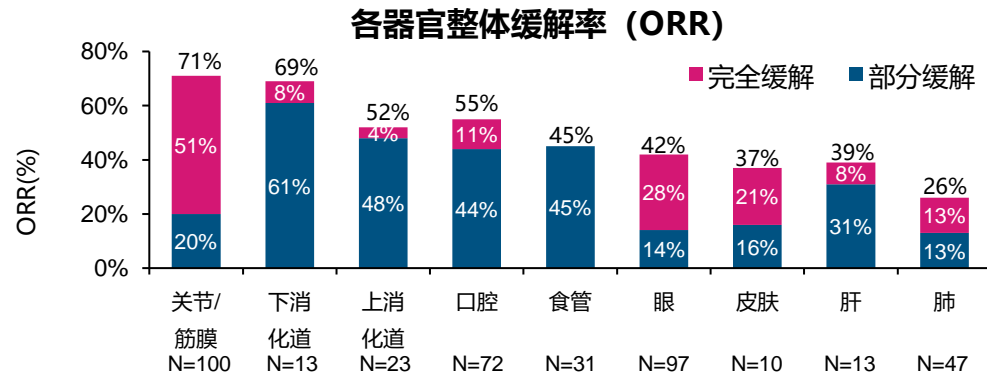
1. Zanin-Zhorov A, et al. Proc Natl Acad Sci SA .2014;111(47):16814- 16819; 2. Chen W,et,al. Sci Rep. 2018;8(1):16636; 3. Knipe RS, et al. Pharmacol Rev. 2015;67(1):103-117 ;4. Riches DW, et al. Am J Pathol. 2015 Apr;185(4):909-12;

对于既往已经接受过多线传统治疗的中国患者，总缓解率（ORR）仍高达73%以上，各器官均可实现临床完全缓解；尤其对于生存率仅15%的肺排患者的ORR达37%，68%的患者肺部症状得到显著改善

对既往已接受过芦可替尼和伊布替尼等多线传统治疗患者
总缓解率仍可达73%-76%

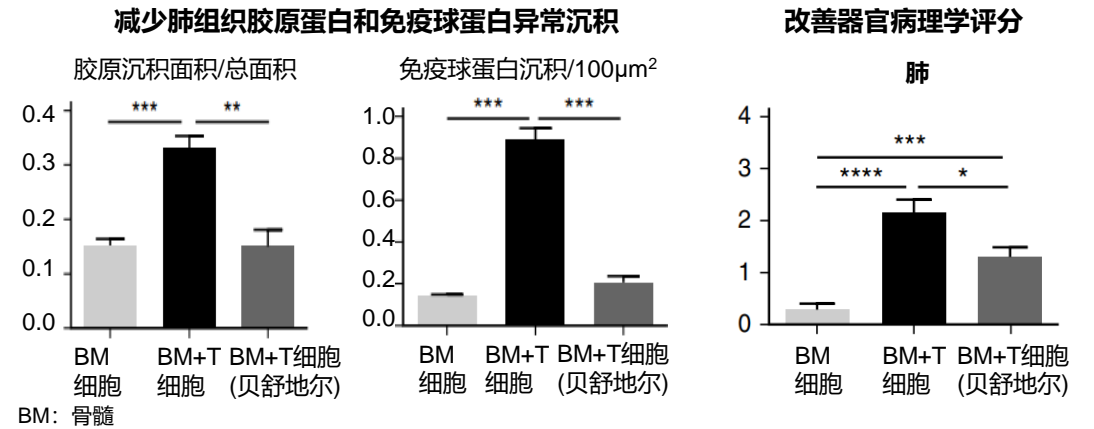
研究名称	研究概况	患者基线用药	总缓解率 (ORR)
ROCKstar ¹ (n=132)	全球多中心，II期单臂，纳入了接受2-5线既往系统性治疗后出现持续活动性cGVHD表现患者	34%接受过伊布替尼 29%接受过芦可替尼	76% ORR (N=132)
BN101-201 ² (n=30)	中国多中心、II期单臂，评估了在中国接受过至少一线系统治疗的cGVHD患者	43.3%既往接受了4线治疗 >50%患者既往接受过芦可替尼或伊布替尼治疗	73.3% ORR (N=30)
博鳌RWE ³ (n=20)	上市前博鳌乐城真实世界研究	75%既往接受芦可替尼	75% ORR (N=20)

各器官均可实现临床完全缓解(CR)，包括难以缓解的器官¹



独特机制逆转器官纤维化

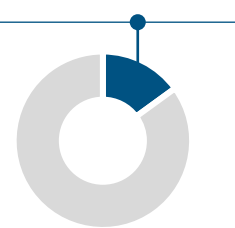
唯一可逆转肺纤维化证据⁴



严重肺纤维化-闭塞性细支气管炎 (BOS) 患者的最佳ORR达37%

BOS患者总生存率低⁷

总生存率 15%



肺部cGVHD患者的汇总分析^{5,6}:

BOS患者的最佳缓解率

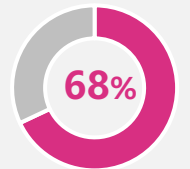
完全缓解 部分缓解

37%

23%

14%

N=65



68%的患者LSS肺部评分出现了具有临床意义的改善(与基线相比有≥10分的变化)

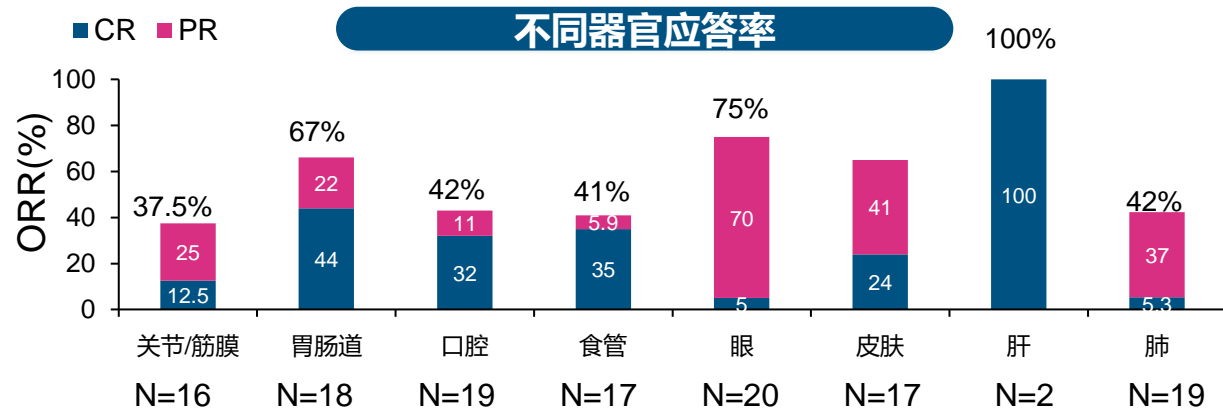
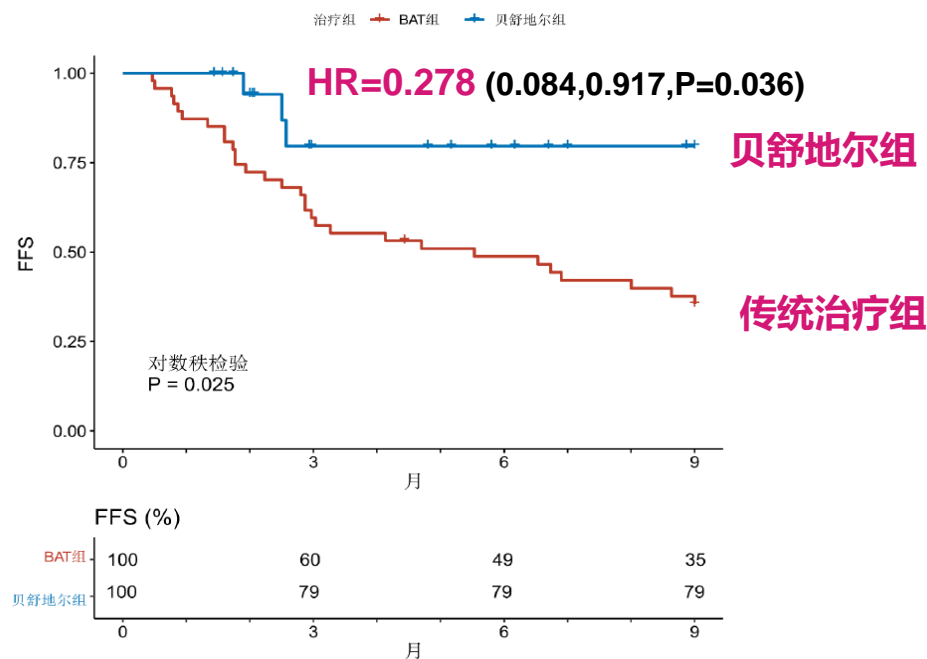
中国博鳌真实世界：一项中国、真实世界、合成对照臂研究¹ 与国内外二期临床有效性和安全性一致，对比传统治疗显著降低失败风险72%

- 贝舒地尔组**：纳入**20例**真实世界中**12岁及以上**、在至少1线以上治疗失败后接受贝舒地尔治疗的cGVHD患者
- 传统治疗组**：利用天津健康医疗大数据平台，筛选既往临床诊疗中12岁及以上、至少接受过2线及以上治疗的cGVHD患者作为合成对照臂（47例）

*使用逻辑回归，基于年龄、性别、累及器官数等因素计算倾向性评分，使用最近邻匹配法进行倾向性评分匹配(PSM)，卡尺宽度设为0.8，匹配比例为1:3。研究的主要终点为无失败生存(FFS)，定义为无cGVHD治疗改变、非复发死亡或肿瘤复发的时间，最长观察时间为9个月

- 贝舒地尔组的**中位治疗时长为12周** (IQR 8.00, 27.00)，中位起效时间为7周。
- 截至末次随访时，15名患者得到缓解，**ORR为75%**
- 43%**的患者实现了**激素减量**，**86%**的患者LSS评分下降 ≥ 7 分
- 贝舒地尔组的不良事件与二期研究所报告的结果一致，以轻中度为主

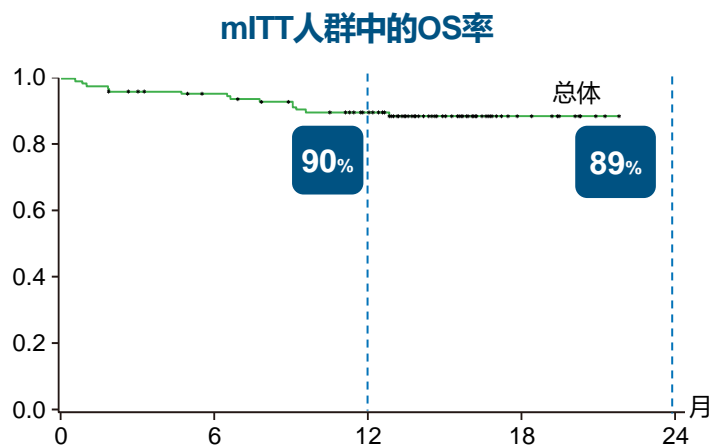
无失败生存(FFS)的Kaplan-Meier生存曲线 (PSM匹配后)显示贝舒地尔具有显著疗效优势



应答迅速、持久获益、实现激素减停、提高生活质量

应答迅速，持久获益

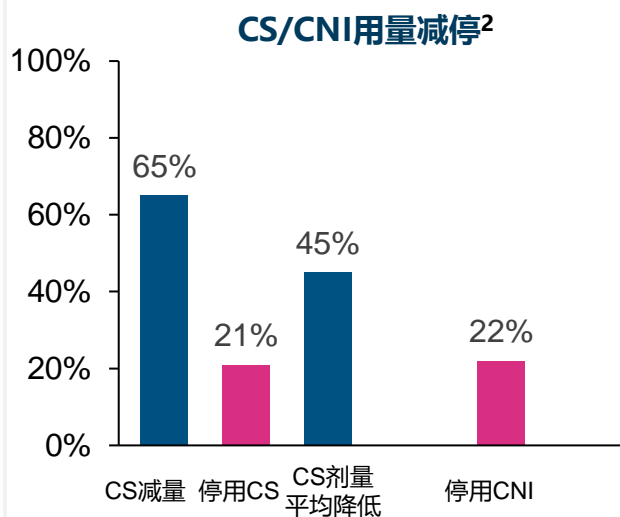
- 甲磺酸贝舒地尔片应答迅速，63%患者在4周~8周内应答¹
- 中位治疗持续时间9.4个月²
- 治疗患者的12个月FFS率达56%、24个月OS率达89%²



*OS定义为从首次研究药物给药到患者死亡的时间

实现激素减量甚至停药

- CS/CNI的及时有效减停，可降低感染和其他器官并发症，稳定患者免疫缺陷，使临床患者得到获益^{3,4}



*CS: 类固醇激素; CNI: 钙调神经素抑制剂

显著提高生活质量

- 在69%的患者中观察到LSS*评分较基线有临床意义的改善¹ (降低 ≥ 7 分) *LSS 李氏症状量表

(用药前)

(用药10个月)

(最新随访)



关节活动受限、无法自主行走、硬皮病

关节可伸展、可搀扶行走、皮肤变软

关节僵硬明显好转、患者行走自如、皮肤接近正常

获国内外权威指南共识一致及优先推荐

《甲磺酸贝舒地尔治疗慢性移植
物抗宿主病临床应用指导原则
(2024年版)》¹

- **可尽早启用**甲磺酸贝舒地尔治疗，尤其是**对于存在严重纤维化临床表现**（硬皮、关节/筋膜等）的患者；
- 对于**累及肺部**的cGVHD患者，在病情**早期阶段**应用甲磺酸贝舒地尔，肺部功能改善的可能性较高；
- 对于存在**感染高风险**的患者，尤其是巨细胞病毒（CMV）再激活的风险，**优先推荐使用**甲磺酸贝舒地尔治疗；
- 对于**血小板、中性粒细胞或红细胞低**的患者，**优先推荐使用**甲磺酸贝舒地尔治疗，其治疗中贫血、中性粒细胞减少或血小板减少的发生率较低

《NCCN临床实践指南：造血细
胞移植2024.V》²

推荐甲磺酸贝舒地尔作为类固醇难治性 cGVHD 患者的治疗药物 **(2A 类)**

《2024年加拿大CTTC慢性移植
物抗宿主病管理和治疗指南》³

推荐甲磺酸贝舒地尔200mg每日一次作为≥三线cGVHD患者的治疗方案

《ERS/EBMT成人肺慢性移植
物抗宿主病治疗临床实践指南
(2024版)》⁴

在**肺cGVHD表型为BOS的成年患者**中，建议常规免疫抑制方案或免疫抑制剂基础上联合甲磺酸贝舒地尔

BOS: 闭塞性细支气管炎

1. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 白血病专家委员会. 白血病·淋巴瘤 2024年7月第33卷第7期:385-390; 2. NCC. Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). 2024; 3. Kim, D.D.H.et al. Curr. Oncol. 2024, 31, 1426-1444 ; 4. Bos S et al. Eur Respir J 2024; 63: 2301727;

总体安全性和耐受性良好，实现免疫稳态从而降低感染、血象异常等不良事件风险，且不增加原发恶性血液病复发风险

总体安全性与耐受性良好¹

- 【国内外安全性警告、黑框警告、撤市信息】无
- 最常见 (≥20%) 的不良反应 (包括实验室检查结果异常) 为感染、乏力、恶心、腹泻、呼吸困难、咳嗽、水肿、出血、腹痛、骨骼肌肉疼痛、头痛、血磷降低、γ-谷氨酰转移酶升高、淋巴细胞计数降低和高血压。
- 3-4级不良反应比例较高的为感染 (16%)，γ-谷氨酰转移酶升高 (11%) 和淋巴细胞计数降低 (13%)

相较其他传统疗法优势

临床关注的不良事件	甲磺酸贝舒地尔片 ²	其他传统疗法 ³⁻⁵
感染	3-4级感染发生率低 ，无新的巨细胞病毒 (CMV) 感染报告，CMV 再激活在所有受试者中仅发现1例(0.8%)，且与甲磺酸贝舒地尔片治疗无关	感染风险高：芦可替尼CMV再激活的概率高达14.6% ³ ；感染 (55%) 是伊布替尼最常见的不良事件，35% 发生侵袭性真菌感染 ⁴
血液学毒性	3-4级血液学毒性事件发生率低 ，贫血 (3%)、中性粒细胞减少 (2%) 和血小板减少 (2%)	芦可替尼≥3级血液学毒性事件 ⁵ 发生率高：血小板减少症(15.2%)、贫血 (12.7%)
原发恶性血液病复发	实现免疫稳态，保留移植物抗白血病效应 (GVL)，治疗中原发疾病复发率仅3%	免疫抑制剂治疗后的复发或死亡概率为33.2% ⁶

填补中国慢性移植物抗宿主病后线目录空白，惠及儿童

提升公共健康获益

- 健康中国2030政策要求癌症5年生存率提高15%，cGVHD是异基因造血干细胞移植后非复发性死亡首要原因，**贝舒地尔2年OS达89%，提高患者生存率；**
- 中国异基因造血干细胞移植**患者年龄结构较年轻**，86%为50岁以下青壮年；尤其18岁以下的移植患者比例高达34%。甲磺酸贝舒地尔片可用于**12岁以上儿童**，带来具有临床意义的功能恢复和生活质量改善，**提升青壮年人口生产力**，带来更大社会价值；
- 甲磺酸贝舒地尔在美国和欧盟均获得**孤儿药身份**

填补目录空白

- 独特机制，**唯一可同时实现免疫稳态和逆转纤维化，填补目录空白**

保基本

- 异基因造血干细胞移植手术费用高，患者自费负担已经非常重
- 降低移植患者术后治疗负担有助于**降低重大疾病整体经济负担**，避免进一步发生灾难性卫生支出

临床管理难度低

- cGVHD诊断且使用标准明确，患者集中度高，无滥用风险，便于临床和医保管理