

## 移植物抗宿主病治疗药物临床研发与评价的思考

林琳, 陈颖\*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 移植物抗宿主病 (GvHD) 是异基因造血干细胞移植 (Allo-HSCT) 后主要的并发症和死亡原因。根据临床特征 GvHD 主要分为急性 GvHD 和慢性 GvHD, 可累及皮肤、肝脏、胃肠道等全身多个器官, 是一种严重且异质性高的疾病。糖皮质激素是 GvHD 一线系统治疗, 激素难治 GvHD 的患者预后较差。近年来, GvHD 新药研发成为热点, 伊布替尼、芦可替尼、贝舒地尔相继在国际获批用于 GvHD 二线和/或后线治疗用药, 国内也有多个创新药正处于临床研发阶段。在总结近年上市药物临床研发经验以及国外监管考量的基础上, 从技术审评角度, 结合 GvHD 临床需求、疾病和药物特点、国内外差异等, 对 GvHD 治疗药物的临床研发和评价中关注的重点内容进行讨论, 以期为此类药物的临床研发和评价提供参考, 加快创新药物研发。

**关键词:** 移植物抗宿主病; 治疗药物; 临床试验设计; 新药研发; 异基因造血干细胞移植

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 09-1937-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.09.001

## Reflections on clinical development and evaluation of drugs for graft-versus-host disease treatment

LIN Lin, CHEN Ying

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

**Abstract:** Graft-versus-host disease (GvHD) is a major complication and cause of death in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. According to clinical characteristics, it is mainly divided into acute GvHD and chronic GvHD, which may impair multiple organs such as skin, liver, and gastrointestinal tract. GvHD is a serious and highly heterogeneous disease. Corticosteroids are the first-line systemic treatment for GvHD, and steroid refractory GvHD patients have a poor prognosis. In recent years, the development of GvHD new drugs has become a hot topic. Ibrutinib, ruxolitinib, and belumosudil have been approved for the treatment of GvHD over the world. There are also several innovative drugs in different phases of clinical trials in China. This paper summarizes the clinical development experiences of recently listed drugs and the regulatory considerations of foreign countries. Some considerations are put forward from the perspective of drug evaluation based on clinical needs, disease and drug characteristics, differences at home and abroad, in order to provide reference for the clinical research and evaluation.

**Key words:** graft-versus-host disease; drugs for treatment; clinical trial design; drug development; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

移植物抗宿主病 (GvHD) 是异基因造血干细胞移植 (Allo-HSCT) 后主要的并发症和死亡原因。GvHD 根据临床特征主要分为急性 GvHD (aGvHD) 和慢性 GvHD (cGvHD)<sup>[1-2]</sup>。糖皮质激素是 GvHD 的一线系统治疗, 激素难治 GvHD (SR-GvHD) 的患

者预后较差, 通常需要增加额外治疗, 但过去没有被正式批准的治疗药物或手段可供选择。自 2017 年以来, SR-GvHD 治疗领域有较大进展, 伊布替尼、芦可替尼、贝舒地尔相继在国际获批用于 GvHD 二线和/或后线治疗, 较既往明显提高了 GvHD 的临床

收稿日期: 2024-04-25

第一作者: 林琳 (1992-), 女, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: linl@cde.org.cn

\*通信作者: 陈颖, 女, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: chenyc@cde.org.cn

缓解率,并逐渐被各国指南推荐<sup>[1-4]</sup>。基于加快临床急需境外新药上市的鼓励政策,国家药品监督管理局自2023年起批准芦可替尼和贝舒地尔用于aGvHD、cGvHD的治疗,有效解决了这一适应证领域的药物可及性问题。

GvHD新药研发逐渐成为热点,国内也有多个创新药正处于临床研发阶段。国家药品监督管理局已发布间充质干细胞(MSCs)防治GvHD临床试验技术指导原则<sup>[5]</sup>,对于化学药品和其他治疗用生物制品,尚无正式发布的指导原则。本文将总结近年已上市药物临床研发经验、国外监管考量,结合GvHD疾病特点和国内外差异,从技术审评角度,对化学药品、其他治疗用生物制品用于GvHD治疗的临床研发和评价进行讨论,为GvHD治疗新药的研发提供借鉴。

## 1 已上市GvHD治疗药物临床研发现状

近年来,国内外有3个药物获批用于SR-GvHD的治疗,分别为伊布替尼(获批用于cGvHD的治疗)、贝舒地尔(获批用于cGvHD的治疗)、芦可替尼(获批用于aGvHD和cGvHD的治疗)。这3个药物在美国均按孤儿药批准。

### 1.1 伊布替尼

伊布替尼是一种布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,可抑制B淋巴细胞和T淋巴细胞增殖活化。2017年美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于既往一线或多线系统治疗失败的cGvHD成人患者。基于1项在42例患者中进行的多中心、开放、单臂Ib/II期试验(NCT02195869)<sup>[6-8]</sup>,这些患者在一线激素治疗失败后需要额外治疗,约50%的患者之前接受过至少2种cGvHD治疗方案,在基线、第5周、第13周和之后每12周进行应答评估,主要终点为最佳总缓解率[ORR,完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)],结果ORR为67%[95%置信区间(CI)为(50.5, 80.4),CI下限超过预先设置的有效性阈值25%];持续缓解率(达到CR或PR并持续至少20周)为48%;cGvHD涉及的所有器官(皮肤、口腔、胃肠道和肝脏)均有应答;使用Lee症状量表进行患者报告结局(PRO)评估,24%的患者量表总分至少下降7分。2022年该适应证扩展至≥1岁的儿童人群。基于1项在47例1~22岁患者中进行的多中心、开放、单臂试验(NCT03790332)<sup>[6,9]</sup>,结果显示,主要终点第25周ORR为60%,中位缓解持续时间为5.3(2.8, 8.8)个月,第25周50%的≥12岁患者的Lee症状量表总分至少降低7分。

### 1.2 芦可替尼

芦可替尼是一种Janus激酶(JAK)1、JAK2抑制剂,可调节T淋巴细胞介导的免疫应答。2019年FDA批准用于≥12岁激素治疗失败的aGvHD患者。基于1项在49例II度至IV度SR-aGvHD患者中开展的多中心、开放、单臂II期研究(NCT02953678, REACH1)<sup>[10-11]</sup>, ORR定义为CR+非常好的部分缓解率(VGPR)+PR,治疗28d的ORR(95%CI)为57.1%(42.2, 71.2)。进一步开展了1项多中心、开放、随机对照III期研究(NCT02913261, REACH2)<sup>[12-13]</sup>, 309名II至IV度SR-aGvHD患者被1:1随机分配到芦可替尼或现有最佳治疗(BAT)组,主要终点第28天的ORR(CR+PR)芦可替尼组(62.3%)高于BAT组(39.4%,  $P < 0.0001$ ),关键次要终点第28天达到CR或PR并在第56天保持的患者比例,芦可替尼组39.6%,BAT组为21.9%( $P = 0.0007$ )。

2021年FDA批准芦可替尼用于一线或二线系统治疗失败的≥12岁的cGvHD患者,基于1项多中心、开放、随机对照III期临床试验(REACH3, NCT03112603)<sup>[10,12,14]</sup>, 329例≥12岁的激素耐药中重度cGvHD患者按1:1的比例随机接受芦可替尼或BAT治疗,每例患者治疗和/或随访共3年(39个周期,每个周期28d)。主要终点第7周期第1天芦可替尼组和BAT组的ORR(CR+PR)分别为49.7%和25.6%( $P < 0.01$ ),关键次要终点无失败生存期与BAT相比,芦可替尼的风险降低了63%( $P < 0.01$ ),芦可替尼组和BAT组基于改良Lee症状量表症状总评分相对基线改善≥7分的患者比例分别为24.2%和11.0%( $P < 0.01$ )。

芦可替尼在我国分别于2023年4月和2024年6月基于境外数据获批用于aGvHD和cGvHD的治疗,并承诺开展上市后研究。

### 1.3 贝舒地尔

贝舒地尔是一种Rho激酶(ROCK)抑制剂,可调节T淋巴细胞介导的免疫应答和纤维化。2021年FDA批准其用于既往至少2线系统治疗失败的≥12岁的cGvHD患者,基于1项在132例≥12岁患者中进行的多中心、开放、随机对照II期试验(NCT03640481)<sup>[15-17]</sup>,这些患者既往接受了2~5线系统治疗后需要额外治疗,按1:1随机分配至2个剂量组,28d为1个治疗周期,直至出现具有临床意义的cGvHD进展(需要加用新的cGvHD系统治疗)、基础恶性肿瘤组织学复发、不可接受的毒性、

研究者决定、受试者希望停止/撤回知情同意、失访、申请人决定或死亡(以先发生者为准)。主要终点截至第7周期第1天的ORR(95% CI)为75%(63, 85),在获得缓解的患者中,62%的患者缓解后至少12个月内未发生死亡或开始新的系统性治疗。52%的患者Lee症状量表总分至少降低7分。

贝舒地尔2023年8月进口我国,基于国内cGvHD临床治疗需求和国内外研究数据,获批用于治疗对糖皮质激素或其他系统治疗应答不充分的 $\geq 12$ 岁的cGvHD患者(既往一线及以上治疗失败),在中国开展了1项多中心、开放、单臂II期试验(NCT04930562/CTR20210663)<sup>[18]</sup>,入组30例既往经过1~5线系统治疗的cGvHD成人患者,在第2~5周期的第1天以及之后每2个周期的第1天进行评估,ORR(95%CI)为73.3%(54.1,87.7)。申请人承诺在中国青少年cGvHD人群中开展上市后研究。

## 2 FDA的监管考量

2023年9月FDA发布《移植物抗宿主病:预防或治疗药物、生物制品和特定器械开发行业指南》草案<sup>[19]</sup>,该指导原则主要围绕GvHD系统给药,不涉及局部姑息治疗。以下对FDA指导原则草案中关于GvHD治疗药物临床试验设计的主要观点进行阐述。

### 2.1 一般考量

首次人体试验一般建议在健康受试者中开展。由于健康受试者、Allo-HSCT后患者以及aGvHD或cGvHD患者的免疫状态存在差异,因此不能假设所有人群的推荐II期剂量相同。若在较低剂量下能产生足够的药理活性,则可能无需将剂量递增至最大耐受剂量,设计剂量递增规则时,应考虑用于选择II期剂量的标准,包括毒性、目标药物水平或生物标记物。

启动关键性试验前,应在早期试验中优化研究药物的剂量和给药方案,在一系列剂量和足够数量的患者中评价具有足够随访时间的临床数据,以表征有效性、安全性和PD指标的剂量-暴露-效应关系,并优化剂量。早期试验还可用于评估最佳治疗持续时间、共同开发治疗药物监测装置(如需要)等。

缓解是治疗GvHD探索性试验中适当的有效性终点。患者人群应与风险相称,具有中度不良事件风险但无GvHD活性初步证据的研究药物可能不适合在局部治疗或一线系统治疗后缓解率较高的GvHD患者中进行研究。

如果研究药物作为现有药物或标准药物的加载治疗,应说明采取加载策略的理由,包括但不限于药物的作用机制是否互补、患者的选择是否基于研究药物针对的特定免疫功能障碍、联合用药是否会因免疫抑制程度增加而带来额外风险,以及联合用药的剂量优化等。治疗GvHD的方案应说明:使用研究药物时是否应继续GvHD预防措施,以及是否应停止或继续使用之前aGvHD或cGvHD的治疗用药。一般应停用既往治疗失败的药物,患者同时接受的免疫抑制治疗应尽可能少。

GvHD器官特异性的系统治疗可以与其他药物同时开发,以治疗累及多器官的GvHD。但应注意,器官特异性治疗获益的评估应是无GvHD生存期的补充,而不是替代,同时可能还需要额外的获益证据(如PRO)。

### 2.2 关键性临床试验

2.2.1 aGvHD aGvHD的一线治疗、SR-aGvHD的治疗和特定治疗线数失败患者的治疗为3种不同的适应证。建议针对每种适应证进行单独试验,但也可使用单项试验中单独队列的预先规定分析来独立支持每种适应证。

治疗aGvHD适应证的首项关键性试验应能体现研究药物单药的治疗效应。支持aGvHD一线治疗的关键性试验应为随机对照试验,可采用加载治疗或头对头比较进行优效或非劣效设计,建议在可行的情况下设盲,入组应按与缓解可能性相关的因素分层,包括aGvHD严重程度和患者年龄。在二线或更后线治疗中,如果可获得高效标准治疗,则应使用随机对照试验来支持上市申请。某些情况下单臂试验的有利结果可能支持上市申请,例如预期人群患有难治性疾病且无可用治疗时。

接受治疗4周后的总缓解(OR)作为临床终点,定义为CR+PR,可接受西奈山aGvHD国际联盟(MAGIC)标准<sup>[20]</sup>进行缓解评估。为了证实优效性,可考虑更保守的终点的改善,VGPR是PR的一个子集,具有非常有限的疾病残留表现,可替代PR(例如,终点为CR+VGPR)。另外,CR可单独用作主要终点。总生存期(OS)定义为从随机化至全因死亡的时间,如果选择OS作为主要终点,同时应针对缓解进行分析。并建议使用从造血干细胞移植(HSCT)日期至全因死亡日期之间的时长定义的OS对OS进行补充分析。

应至少随访180 d以确定缓解持久性,通过以下2个指标评估:(1)缓解持续时间(DOR),定义为

从第28天缓解至疾病进展、新的aGvHD系统治疗或全因死亡(以先发生者为准)的时间;(2)鉴于aGvHD可能在不接受系统治疗的情况下复现或消退,因此另一指标为从第28天缓解至接受新的aGvHD系统治疗或全因死亡(以先发生者为准)的时间。

**2.2.2 cGvHD** cGvHD的一线治疗、SR-cGvHD的治疗和特定的治疗线数失败患者的治疗为3种不同的适应证。

治疗cGvHD适应证首项关键性试验应能体现研究药物单药的治疗效应。支持一线治疗的关键性试验应为随机对照试验,可采用加载治疗或头对头比较进行优效或非劣效设计。建议在可行的情况下设盲,对于具有PRO终点的研究,设盲对于PRO结果的可信度至关重要。在二线或更后线治疗中,如果可获得高效标准治疗,则应使用随机对照试验来支持上市申请。某些情况下,例如预期人群患有难治性疾病且无可治疗时,单臂试验的有利结果可能支持上市申请。

接受治疗6个月内任何时间的OR作为临床终点,定义为CR+PR,可接受美国国家卫生研究院(NIH)共识(2014)分级标准<sup>[21]</sup>进行缓解评估。也可考虑更保守的终点,例如仅CR。如果选择OS作为主要终点,仍应针对缓解进行分析,需进行随机试验来评估OS。至少需要随访1年以确定缓解持久性:(1)DOR,定义为从首次缓解至疾病进展、新的cGvHD系统治疗或全因死亡(以先发生者为准)之间的时间;(2)从首次缓解日期至接受新的cGvHD系统治疗或全因死亡(以先发生者为准)的时间。

cGvHD是一种慢性症状性疾病,因此也可考虑PRO终点,若采用PRO终点,同时应有影响临床表现的数据支持。入选患者时应考虑所需的最小症状负担,以检测对治疗的应答。用于表征临床获益的PRO指标应经过验证,并适合相应年龄段。鉴于cGvHD累及器官存在异质性,应考虑获益是器官特异性还是来自多个器官的总评分。需进行充分的随访,以确定观察到的获益持久性具有临床意义。需进行随机试验来支持症状改善的适应证。

cGvHD试验不应基于基础恶性肿瘤的复发风险排除患者,对以OS为终点的试验,统计分析计划应说明致死性复发对OS终点的潜在影响。

**2.2.3 患者相关因素和治疗计划** 在确定合格性标准、研究设计和有效性分析时,应考虑可能影响

治疗应答的关键患者因素,包括年龄(成人、儿童)、基线疾病严重程度、既往和合并使用的GvHD药物、cGvHD的子类别(例如,经典、重叠等)等。

为确保能够评估研究药物的治疗效应,请仔细考虑从研究前阶段到研究期间可继续使用哪些免疫抑制药物。一般而言,可在无药理学禁忌的情况下继续使用长期预防药物(如钙调神经蛋白抑制剂),但需证实继续使用其他GvHD治疗的合理性。方案应包括免疫抑制治疗逐渐减量的计划,包括激素、继续用于治疗GvHD的任何其他药物以及用于GvHD预防的药物。对于最初缓解但随后出现复发的患者,考虑提供研究药物再治疗。

### 2.3 安全性评估

确定HSCT后的死亡原因很复杂,建议对死亡病例进行详细报告和分析。大多数用于GvHD的药物具有免疫抑制性,因此需对研究中出现的感染进行详细分析。除类效应引起的不良反应外,在分析特别关注的不良事件时还应考虑以下移植相关事件:植入失败、复发、移植后淋巴增殖性疾病、出血、非复发死亡、总体生存。

## 3 临床研发和评价的考量

在总结已批准药物经验和FDA指南的基础上,结合现阶段我国研发情况,对GvHD药物临床研发和评价中的几个重点关注内容进一步分析讨论。

### 3.1 基于临床需求进行研发

近年来批准的药物为SR-GvHD患者提供了治疗选择,当前多数临床试验针对这类人群,SR-GvHD治疗有进一步提高有效性、安全性的空间。同时鉴于激素治疗疗效不理想,也有药物正在尝试开发一线治疗。另一个趋势是个体精准化治疗,例如针对特定风险分层(应用临床风险评分、生物标志物等)患者的治疗方案、针对特定器官/临床表现的药物等。由于GvHD涉及多种病理生理机制,因此有很大机会开发新的疗法,正在进行的GvHD研究包括单药疗法、联合疗法、激素保留疗法等<sup>[3]</sup>。鼓励申请人基于未满足的临床需求进行创新研发。

### 3.2 临床试验设计

临床试验设计需符合当前临床实践和药物评价的一般原则。对于化学药品和其他治疗用生物制品(除MSCs),尚无正式发布的指导原则,FDA相关指南和已批准药物经验可为国内创新药的临床研究提供借鉴。我国监管机构目前主要通过早期介入沟通指导临床研究,后续将研究形成审评标准。

对于已批准用于SR-GvHD的药物,总的来说,它们的治疗机制较为清晰,开展了多中心、前瞻性临床试验,使用了经验证的诊断标准和疗效评价标准,但临床试验设计也存在局限性,包括多为单臂研究、样本量较少等。过去在考虑到SR-GvHD病情重、预后差,没有确认有效治疗的情况下,监管机构普遍接受单臂试验和以历史数据作为外部对照。我国在存在未满足的临床需求时,对于国外已上市的药物如芦可替尼、贝舒地尔,参考《境外已上市境内未上市临床技术要求》,建议批准进口,以满足药物可及性,同时申请人承诺在国内开展上市后研究。目前我国这一适应证领域初步实现全球同步研发,例如贝舒地尔已在国内获批开展cGvHD一线治疗国际多中心临床试验;国产创新药也较为活跃,根据“药物临床试验登记与信息公示平台”,多个不同机制的国产创新药正处于临床研发阶段,包括JAK抑制剂、ROCK抑制剂、受体相互作用蛋白激酶1(RIP1)抑制剂、抗CD6、集落刺激因子1受体(CSF1R)抑制剂等,进展最快的处于II期阶段。鉴于国内SR-GvHD的临床治疗模式发生变化,我国创新药的临床试验设计需要从国内临床需求的实际情况出发,并要符合国际通行的技术标准。目前国内外均批准了aGvHD和cGvHD的二线和/或后线用药,在有高效可选治疗的人群中继续简单重复单臂试验设计不能够充分满足临床获益-风险评估的要求。

### 3.3 充分考虑疾病特点

GvHD药物临床研究中,应充分考虑疾病特点。GvHD是一种异质性较高的疾病,主要表现于:(1)患者实施造血干细胞移植存在的基础疾病不同,包括恶性以及一些非恶性疾病;(2)患者间移植类型、干细胞来源不同;(3)移植前的预处理方案、GvHD预防方案、前期已使用过的GvHD治疗方案可能不同,患者免疫功能的状态不同;(4)患者疾病表现不同,GvHD可累及全身多个器官,包括皮肤、肝脏、胃肠道等,每位患者受累器官种类、数量、程度各异;除经典aGvHD、cGvHD外,还有部分患者临床表现兼具急、慢性特点,包括晚发aGvHD和重叠cGvHD;(5)患者可能并发感染、药物不良反应和其他疾病,存在合并用药、其他医疗干预等。上述因素以及年龄、性别等人口学因素都可能影响患者的预后以及对药物的治疗反应,因此也增加了临床研究的复杂性。

申请人应事先根据临床需求和药物特点明确

新药的适应证定位和目标人群,关键性临床试验一般要在可能获益的人群中尽量纳入各种状态的受试者,以代表将在临床实践中接受干预的人群。充分采集可能影响疗效和安全性评价的信息并关注组间均衡性。在试验随机化入组和结果分析过程中进行必要的分层和亚组分析,以充分说明新药在各种情况下目标人群中的疗效和安全性。另外,采用客观、有效的标准进行疾病诊断和分级评估也非常重要。

### 3.4 国内外差异

我国移植模式以单倍体相合造血干细胞移植为主,与国外以人类白细胞抗原(HLA)相合移植和非血缘供者移植为主的模式存在差异,且国内外对于二线治疗用药原则未统一,各中心间处理经验和用药方案存在差异等<sup>[1-2,5]</sup>。在临床研究中,特别是开展国际多中心临床试验时,应考虑到这些差异对临床试验设计、实施和结果评价带来的影响。

### 3.5 体现以患者为中心理念

患者以最小的风险获得最大的治疗获益是药物研发的终极目标,临床整体研发应以终为始,在临床试验设计中贯穿“以患者为中心”的原则<sup>[22]</sup>。GvHD是一种严重的疾病,在各阶段临床试验入选受试者时,需要考虑到患者对药物毒性的耐受程度、接受无效治疗的风险等,纳入的患者人群应与风险相称,例如无初步疗效证据或存在已知严重风险的新药可能不适合在一线系统治疗后缓解率较高的患者中进行研究。基于患者的治疗目标进行疗效和安全性评估,国内外监管机构在已上市药物审评中对症状改善予以关注,在美国FDA发布的指导原则草案cGvHD治疗中强调了可通过以PRO指标显示的患者症状改善进行临床获益评估,关注患者身心感受、功能状态和生存状态的获益。

## 4 结语

GvHD是一种严重且异质性高的疾病。对于化学药品和其他治疗用生物制品(除MSCs),尚无正式发布的指导原则,FDA相关指南和已批准药物经验可为国内创新药的临床研究提供借鉴。当前,以患者需求为核心,以临床价值为导向的药物研发核心理念已成为国际共识。申请人需要基于临床需求、疾病和药物特点,科学设定治疗目标,合理设计临床研究计划和试验方案,鼓励申请人基于未满足的临床需求开展差异化研发创新。鼓励早期加入GvHD新药的全球研发,在开展国际多中心临床试

验时需要考虑不同地区临床诊疗实践的异同以及临床药理学方面的种族差异评估。建议申请人与临床研究者共同讨论,谨慎逐步推进临床研发,并在关键阶段与药品审评机构沟通,从而更高效地促进GvHD药物的临床研发。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(III): 急性移植物抗宿主病(2020年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529-536.  
Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese consensus of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological disease (III) — Acute graft-versus-host disease (2020) [J]. Chin J Hematol, 2020, 41(7): 529-536.
- [2] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植物抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 265-275.  
Hematopoietic Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, China Association for the Prevention of Hematology Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease (2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42(4): 265-275.
- [3] Martini D J, Chen Y B, DeFilipp Z. Recent FDA approvals in the treatment of graft-versus-host disease [J]. Oncologist, 2022, 27(8): 685-693.
- [4] Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: Updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Lancet Haematol, 2024, 11(2): e147-e159.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 间充质干细胞防治移植物抗宿主病临床试验技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2024-01-18) [2024-04-24]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a6de8628d0108898ad0faa3aa0059483>.  
NMPA. Clinical Guidance of Mesenchymal Stem Cells for Prevention and Treatment of Graft-versus-Host Diseases(Trial)[EB/OL].(2024-01-18)[2024-04-24]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=a6de8628d0108898ad0faa3aa0059483>.
- [6] FDA. Labels for NDA 205552 [EB/OL]. (2023-05-18) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/205552s040,210563s0171bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/205552s040,210563s0171bl.pdf).
- [7] FDA. Review for NDA 205552 [EB/OL]. (2017-02-08) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/205552Orig1s017.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/205552Orig1s017.pdf).
- [8] Miklos D, Cutler C S, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy [J]. Blood, 2017, 130(21): 2243-2250.
- [9] FDA. Multi-Discipline Review for NDA 217003 [EB/OL]. (2022-08-24) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/217003Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217003Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [10] FDA. Labels for NDA 202192 [EB/OL]. (2023-01-31) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202192s0281bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202192s0281bl.pdf).
- [11] Jagasia M, Perales M A, Schroeder M A, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): A multicenter, open-label phase 2 trial [J]. Blood, 2020, 135(20): 1739-1749.
- [12] EMA. Jakavi: EPAR-Product Information [EB/OL]. (2022-05-18) [2024-04-24]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf).
- [13] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. N Engl J Med, 2020, 382(19): 1800-1810.
- [14] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. N Engl J Med, 2021, 385(3): 228-238.
- [15] FDA. Labels for NDA 214783 [EB/OL]. (2023-11-09) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/214783s0031bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214783s0031bl.pdf).
- [16] FDA. Multi-Discipline Review for NDA 214783 [EB/OL]. (2021-07-16) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2021/214783Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214783Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
- [17] Cutler C, Lee S J, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: The ROCKstar study [J]. Blood, 2021, 138(22): 2278-2289.
- [18] U.S.National Library of Medicine. Efficacy and Safety of BN101 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) [EB/OL]. (2024-01-17) [2024-04-24]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04930562?intr=Belumosudil&cond=Graft-Versus-Host-Disease&aggFilters=phase:2,status:com&rank=2#publications>.
- [19] FDA. Graft-versus-Host Diseases: Developing Drugs, Biological Products, and Certain Devices for Prevention or Treatment [EB/OL]. (2023-09-28) [2024-04-24]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/20230928s001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/20230928s001bl.pdf).

- //www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/graft-versus-host-diseases-developing-drugs-biological-products-and-certain-devices-prevention-or.
- [20] Harris A C, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1): 4-10.
- [21] Lee S J, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(6): 984-999.
- [22] 国家药品监督管理局. 以患者为中心的 药物临床试验设计技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2023-07-27) [2024-04-24]. <https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409>.
- NMPA. Patient-Focused Drug Development: Guidance for clinical trial design (trial) [EB/OL]. (2023-07-27) [2024-04-24]. <https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=92122cd363a052ee70be9f40e4487409>.

[责任编辑 刘东博]