

## 治疗慢性移植物抗宿主病药物——belumosudil

刘悦,张斌,张海英\*

北京大学人民医院 药学部,北京 100044

**【摘要】** belumosudil 是一种 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)抑制剂,由 Kadmon 制药公司开发,用于治疗慢性移植物抗宿主病(cGVHD)和系统性硬化症。2021 年 7 月 16 日, belumosudil 在美国首次获准上市,用于既往至少接受过 2 次系统一线治疗失败后的 cGVHD 成人患者和 12 岁及以上的 cGVHD 儿童患者。本文从药理作用及作用机制、药动学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量等方面对 belumosudil 进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

**【关键词】** belumosudil;慢性移植物抗宿主病;ROCK2 抑制剂

**【中图分类号】** R973

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2023)03-0018-05

**Doi:** 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2023. 03. 004

### Belumosudil with ROCK-2 inhibition: a new drug for the treatment of chronic graft-versus-host Disease

LIU Yue, ZHANG Bin, ZHANG Hai-ying\*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

**【Abstract】** Belumosudil is a Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase (ROCK) inhibitor that has been developed by Kadmon Pharmaceuticals for the treatment of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and systemic sclerosis. It is received its first approval in July 2021 in the US for the treatment of adult and pediatric patients aged  $\geq 12$  years with cGVHD after failure of at least two prior lines of systemic therapy. This article summarizes the pharmacological effects and mechanisms, pharmacokinetics, clinical efficacy evaluation, safety evaluation, and usage of belumosudil, so as to provide references for clinical rational drug use.

**【Key words】** belumosudil; chronic graft-versus-host disease (cGVHD); Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase (ROCK) inhibitor

造血干细胞移植是治疗血液或骨髓癌症的常见手段。慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后的主要并发症之一,是受者在重建供者免疫的过程中,来源于供者淋巴细胞攻击受者脏器产生的临床病理综合征,发生率为 30%~70%。cGVHD 发生机制复杂,临床表现多样,病程迁延持久,可通过慢性炎症和纤维化导致严重的多系统组织损伤,是移植后患者死亡的主要原因。cGVHD 标准的一线治疗是糖皮质激素类药物及钙调磷酸酶抑制剂,几乎半数

cGVHD 患者都需要用到三线及以上的治疗方案<sup>[1]</sup>。随着移植技术的不断完善,患者对移植后生活质量的诉求越来越高,重视 cGVHD 的防治非常重要<sup>[2]</sup>。

Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(recombinant Rho associated coiled coil containing protein kinase 1, ROCK)可调节炎症反应和纤维化过程,在自身免疫性疾病中 ROCK 表达失调。目前已有许多靶向 ROCK 途径的抑制剂被尝试应用于药物开发,但大多数缺乏异构体选择性,导致剂量限制效应。belumosudil(商品名:Rezurock)是一种选择性口服 ROCK2 抑制剂,由 Kadmon 制药公司开发,已证明对 cGVHD 的安全

\*通信作者:张海英,主任药师,研究方向:医院药学、药剂学、呼吸临床药学。E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

性和有效性,用于治疗 cGVHD 和系统性硬化症<sup>[3]</sup>。在其实时肿瘤学审查试点项目中,FDA 评定 belumosudil 为治疗 cGVHD 的孤儿药和突破性疗法。2020 年 11 月,FDA 接受了 belumosudil 的新药申请,并给予优先审查<sup>[4]</sup>。2021 年 7 月 16 日,belumosudil 在美国首次获准用于既往至少接受过 2 次一线治疗失败后的 cGVHD 成人患者和 12 岁及以上的儿童患者<sup>[5]</sup>,成为第一个也是唯一批准的靶向 ROCK2 的抑制剂<sup>[3]</sup>。本文从药理作用、药动学、临床疗效评价等方面对 belumosudil 进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

## 1 药理作用

belumosudil 是一种选择性口服 ROCK2 抑制剂,以甲磺酸盐形式存在,其化学结构式<sup>[5]</sup>,见图 1,belumosudil 对 ROCK2 的选择性是其对 ROCK1 的 100 倍;对 ROCK2 和 ROCK1 的最大半数抑制浓度( $IC_{50}$ )分别约为 100 和 3  $\mu\text{mol/L}$ 。belumosudil 通过抑制信号转换器和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription3, STAT3)磷酸化,上调 STAT5 磷酸化,并将 T 辅助细胞 17 (T helper cell 17, Th17)/T 调节细胞(regulatory cells, Treg)平衡向 Treg 表型转移,从而下调促炎性反应<sup>[6-7]</sup>。

belumosudil 在多种小鼠模型中都能有效改善 cGVHD<sup>[6]</sup>。在体外,belumosudil 通过下调促纤维化基因转录、应激纤维形成、肌成纤维细胞激活和胶原沉积抑制异常的促纤维化信号传导<sup>[8]</sup>。在人纤维变性平滑肌细胞中,belumosudil 降低结缔组织生长因子 mRNA,并重塑肌动蛋白细胞骨架<sup>[9]</sup>。在肺内皮细胞中,belumosudil 促进氧化磷酸化,抑制糖酵解、细胞内 pH 值和迁移,并增强屏障完整性<sup>[10]</sup>。

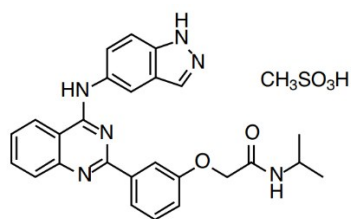


图1 belumosudil 化学结构式

## 2 药动学

口服 belumosudil,每次 200~400 mg,每日 1 次,其  $C_{\text{max}}$  和 AUC 随给药剂量增加而成比例增加。belumosudil 的积累率为 1.4。cGVHD 患者每日 1 次或每日 2 次给予 belumosudil 200 mg 后, $T_{\text{max}}$  为 1.26~2.53 h<sup>[5]</sup>。单剂量 belumosudil 随高脂肪、高热量饮食一起服用时, $C_{\text{max}}$  和 AUC 分别是禁食状态下的 2.2 倍和 2 倍, $T_{\text{max}}$  延长 0.5 h; I 期临床试验(KD025-106)统计分析结果也证实了食物效应的存在<sup>[5,11]</sup>。单次给药后,belumosudil 的平均生物利用度为 64%<sup>[5]</sup>。平均分布容积为 184 L<sup>[5]</sup>。belumosudil 与人血清蛋白结合率为 99.9%,与  $\alpha 1$ -酸糖蛋白结合率为 98.6%。belumosudil 代谢主要由 CYP3A4 介导,少量由 CYP2C8、CYP2D6 和 UGT1A9 介导。belumosudil 在体内代谢产生 2 种活性代谢产物,一种是对 ROCK2 有活性的 KD025m1,另一种是对 ROCK2 活性较低的主要代谢产物 KD025m2。在临床试验中,KD025m2 的暴露水平( $C_{\text{max}}$ , AUC)约为原型的 0%~15%,次要代谢物 KD025m1 不到原型的 5%<sup>[12]</sup>。单次口服放射标记的 belumosudil 后,85% 的放射性物质通过粪便排出(其中 30% 为原型药物),有不到 5% 的药物通过尿液排出。在 cGVHD 患者中,belumosudil 的平均消除半衰期为 19 h,清除率为 9.83 L/h。年龄(18~77 岁)、性别、体质量(38.6~143 kg)和轻度至中度肾功能损害对 belumosudil 的药动学并无有临床意义的影响<sup>[5]</sup>。

## 3 临床疗效评价

### 3.1 ROCKstar 试验

2018 年 10 月,belumosudil 开始在同种异体造血细胞移植(allogeneic hematopoietic cell transplantation, alloHCT)患者中进行随机、多中心 II 期试验[ROCKstar (NCT03640481)]<sup>[13-15]</sup>,评价其治疗 cGVHD 的疗效。该药获得 FDA 优先审查资格及批准正是基于此项临床试验的数据。

ROCKstar 试验在美国的 38 个中心开展,纳入的患者为接受异体造血细胞移植(hematopoietic cell transplantation, HCT)年龄在 12 岁以上且体质量在

40 kg 以上的患者。纳入研究的患者①既往接受过2~5种cGVHD全身药物治疗,Karnofsky Performance评分 $\geq 60$ (年龄16岁或以上);②Lansky表现评分 $\geq 60$ (年龄 $< 16$ 岁),有持续需要全身治疗cGVHD表现,筛选前2周内接受稳定剂量的糖皮质激素治疗。排除有潜在癌症或移植后淋巴组织增生性疾病组织学复发的患者,以及目前正在使用依鲁替尼进行治疗的患者。研究共纳入132例患者,按1:1随机分为两个给药组,并依据之前是否接受过依鲁替尼治疗和疾病严重程度对患者进行分层。两个给药组分别口服belumosudil 200 mg,每日1次或2次,28 d为1个给药周期,受试者接受12个给药周期的治疗或直到cGVHD出现显著临床进展或出现不可接受的毒性。基线时,99%的患者正在同时接受糖皮质激素治疗。试验主要终点为总体反应率(overall response rate, ORR)<sup>[14]</sup>。

中位随访14个月后,每日1次组和每日2次组患者ORR分别为74%和77%。在所有受影响的器官系统和所有患者亚组中均观察到了缓解。曾接受过依鲁替尼治疗的46例患者ORR为74%,之前接受过鲁索替尼治疗的38例患者的ORR为68%。两个治疗组中位缓解时间为5周,大多数(91%)缓解出现在治疗的前6个月内。在59%的患者中,缓解持续20周及以上。中位缓解持续时间为54周。与基线水平相比,每日1次治疗组中,59%的受试者观察到了有临床意义的Lee症状量表(Lee symptom scale, LSS)评分改善( $\geq 7$ 分);在每日2次治疗组中,有62%受试者观察到中有临床意义的LSS评分改善。并且在得到缓解和未得到缓解的患者中均观察到了LSS评分的改善。两个治疗组中有65%的患者减少了糖皮质激素的剂量。6个月时的总体无失败生存率(failure-free survival, FFS)为75%,12个月时为56%。2年总生存率(overall survival, OS)为89%<sup>[13]</sup>。

### 3.2 II期临床试验

在2016年启动的开放标签、多中心、异基因骨髓移植或alloHCT受者II期临床试验(NCT02841995)中,belumosudil已被证实是cGVHD的有效治疗方法<sup>[16]</sup>。

该研究招募了54例年龄 $\geq 18$ 岁且在1~3次既往全身药物治疗后出现持续cGVHD表现的患者,纳入

患者正在接受糖皮质激素联合或不联合钙调磷酸酶抑制剂和(或)同时进行体外光照疗法。54例患者分为3个给药组,belumosudil 200 mg每日1次、200 mg每日2次和400 mg每日1次,口服给药,28 d为一个周期,直到cGVHD进展或出现不可接受的毒性。研究的主要疗效终点为患者ORR。

试验结果显示,belumosudil耐受性良好,在所有受影响的器官(系统)和所有患者亚组中均观察到了缓解,包括接受过 $\geq 2$ 种先前全身治疗的患者和 $\geq 4$ 种器官受累的患者。中位随访29个月后,患者ORR达65%。大多数( $> 75\%$ )患者在治疗的前8周内实现缓解,中位缓解持续时间为35周。50%的患者反馈有临床意义的LSS评分改善,67%的患者能够减少糖皮质激素使用剂量。6、12和24个月时的FFS率分别为76%、47%和33%,2年OS为82%。此项研究的数据让FDA评定belumosudil为突破性疗法(breakthrough therapy designation, BTD)。由于belumosudil 200 mg每日1次、200 mg每日2次的belumosudil同样安全有效,在随后的临床注册试验(NCT03640481)中,进一步将这2种给药方案进行了比较,从而决定最终推荐剂量<sup>[16]</sup>。

## 4 安全性评价

在II期试验中,belumosudil用于治疗cGVHD时耐受性良好<sup>[13,16]</sup>。在NCT03640481和NCT02841995两项临床试验的汇总分析中,belumosudil 200 mg每日1次口服给药后( $n=83$ )最常见(发生率 $\geq 20\%$ )的不良事件是感染(53%)、乏力(46%)、恶心(42%)、腹泻(35%)、呼吸困难(33%)、咳嗽(30%)、水肿(27%)、出血(23%)、肌肉骨骼痛(22%)、腹痛(22%)、头痛(21%)和高血压(21%)。最常见(发生率 $\geq 5\%$ )的3~4级不良事件是感染(16%)、高血压(7%)、腹泻(5%)、呼吸困难(5%)和出血(5%)。常见实验室异常包括淋巴细胞减少(13%)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高(11%)、磷酸盐降低(7%)、血小板减少(5%)等<sup>[5]</sup>。两项试验中有18%的患者因发生不良事件停药,29%的患者因发生不良事件导致剂量中断。有1例患者发生了致命的不良事件(严重的恶心、呕吐、腹泻和多器官衰竭)<sup>[5,15]</sup>。



根据动物研究及其作用机制,孕妇接受 belumosudil 可能会导致胎儿受到伤害;目前尚未有 belumosudil 在乳汁中代谢的实验数据,但鉴于 belumosudil 从乳汁中排泄可导致的严重不良反应,治疗期间和末次给药后 1 周内不建议母乳喂养<sup>[5,17]</sup>。

## 5 用法与用量

belumosudil 片型为淡黄色长方形片剂,每片含量为 200 mg<sup>[18]</sup>。belumosudil 推荐剂量为每次 200 mg,每日 1 次,随餐口服。直到 cGVHD 进展需要新的治疗方案。对于同时接受强效 CYP3A4 诱导剂或质子泵抑制剂的患者, belumosudil 的剂量应该增加到每次 200 mg,每日 2 次<sup>[5,17]</sup>。

## 6 药物相互作用

belumosudil 是 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1 和 UGT1A9 的抑制剂,并在临床相关暴露量下抑制 P-糖蛋白、C 反应蛋白和 OATP1B1。belumosudil 也是 P-糖蛋白的底物<sup>[5]</sup>。强 CYP3A4 诱导剂利福平可使 belumosudil 的  $C_{max}$  和 AUC 分别比单独给药时降低 59% 和 72%,同时使 belumosudil 的消除半衰期从 7.89 h 减少至 2.17 h, belumosudil 的主要代谢产物 KD025m2 暴露量减少,次要代谢产物 KD025m1 暴露量增加。与质子泵抑制剂雷贝拉唑、奥美拉唑合用时, belumosudil 自身的  $C_{max}$  和 AUC 显著降低,提示当与质子泵抑制剂共同给药时应提高 belumosudil 给药剂量<sup>[12]</sup>。与强 CYP3A4 抑制剂伊曲康唑联合用药时, belumosudil 的药动学无显著变化<sup>[5,12]</sup>;与 CYP2C9 底物联合用药时,对 belumosudil 疗效没有影响<sup>[5]</sup>。belumosudil 与伊曲康唑、利福平、奥美拉唑、雷贝拉唑联合用药均未发现安全性或耐受性风险<sup>[12]</sup>。

## 7 研究最新进展

belumosudil 目前正在澳大利亚、加拿大、英国和瑞士进行治疗 cGVHD 的新药评审,并在中国开展治疗 cGVHD 的 II 期临床试验。美国正在进行 belumosudil 治疗系统性硬化症的 II 期临床试验。

belumosudil 治疗 cGVHD 的 II 期临床试验 ROCKstar (NCT03640481)仍在招募中。该试验于 2018 年 10 月开始,目前试验数据更新至 2022 年 5 月,预计 2023 年 11 月结束<sup>[14]</sup>。I 期临床试验 (NCT04166942)正在招募,研究 belumosudil 代谢物的药动学、安全性和耐受性以及 belumosudil 在轻、中、重度肝功能不全的受试者中的代谢。试验开始于 2019 年 12 月,已于 2022 年 6 月结束,结果目前未发表<sup>[19]</sup>。开放标签、多中心的 II 期临床试验 (NCT04930562)目前正在中国 8 个中心招募患者,旨在评估 belumosudil 在至少接受过一线系统治疗后的 cGVHD 患者中的疗效和安全性。试验于 2021 年 2 月开始,预计 2023 年 3 月结束<sup>[20]</sup>。

有 2 项 II 期临床试验正在弥漫性皮肤系统性硬化症患者中进行:一项是评估 belumosudil 治疗弥漫性皮肤系统性硬化症患者的安全性和有效性的开放标签、多中心试验 (NCT04680975),开始于 2021 年 3 月,预计 2023 年 2 月结束<sup>[21]</sup>。另一项是开放标签扩展评估 belumosudil 治疗弥漫性皮肤系统性硬化症患者的安全性和有效性的随机、双盲、安慰剂对照试验 (NCT03919799),开始于 2019 年 6 月,预计 2023 年 2 月结束<sup>[22]</sup>。

综上所述, belumosudil 被 FDA 批准纳入 cGVHD 的治疗药物,是 cGVHD 治疗的重要进展。belumosudil 的优点是方便服用,其治疗的高缓解率、良好安全性和耐受性都代表着 cGVHD 患者可以获得具有临床意义的益处。尽管目前还没有 belumosudil 与其他治疗方案的头对头临床试验研究结果,但对于广大移植术后患者而言, belumosudil 为 cGVHD 的防治以及提高生活质量提供了一个重要的新选择。

## 【参考文献】

- [1] Przepiorka D, Le RQ, Iton A, et al. FDA approval summary: belumosudil for adult and pediatric patients 12 years and older with chronic GvHD after two or more prior lines of systemic therapy[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(12): 2488-2492.
- [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.
- [3] Taylor B, Cohen J, Tejeda J, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease [J]. Drugs Today (Barc), 2022, 58(5): 203-212.
- [4] Blair HA. Belumosudil: first approval [J]. Drugs, 2021, 81

- (14):1677-1682.
- [5] US FDA. REZUROCK™ (belumosudil) tablets, for oral use: US prescribing information [EB/OL]. (2021-10-13) [2022-10-20]. <https://www.accessdata.fda.gov>.
- [6] Flynn R, Paz K, Du J, et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a STAT3-dependent mechanism[J]. Blood, 2016, 127(17):2144-2154.
- [7] Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(47):16814-16819.
- [8] PharmaceuticalsKadmon>About belumosudil.[EB/OL]. (2021-08-18)[2022-11-20].<https://kadmon.com/clinical-pipeline/pipeline/about-kd025/>.
- [9] Boerma M, Fu Q, Wang J, et al. Comparative gene expression profiling in three primary human cell lines after treatment with a novel inhibitor of Rho kinase or atorvastatin[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2008, 19(7):709-718.
- [10] Lee JY, Stevens RP, Kash M, et al. KD025 shifts pulmonary endothelial cell bioenergetics and decreases baseline lung permeability[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2020, 63(4):519-530.
- [11] Schueller O, McDermott J, Evans P, et al. Phase 1 studies to evaluate the food effect and relative bioavailability of tablet and capsule formulations of belumosudil in healthy adult subjects[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(7):807-814.
- [12] Schueller O, Willson A, Singh N, et al. A phase 1 pharmacokinetic drug interaction study of belumosudil coadministered with CYP3A4 inhibitors and inducers and proton pump inhibitors[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(7):795-806.
- [13] Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar study[J]. Blood, 136(Suppl):S45-S46.
- [14] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT03640481 [EB/OL]. (2022-05-13) [2022-05-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03640481?term=belumosudil&draw=5&rank=11>.
- [15] Lee SJ, Cutler C, Blazar BR, et al. Correlation of patient-reported outcomes with clinical organ responses: data from the belumosudil chronic graft-versus-host disease studies[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(10):700.e1-700.e6.
- [16] Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(17):1888-1898.
- [17] Levien TL, Baker DE. Formulary drug review: belumosudil[J]. Hosp Pharm, 2022, 57(4):435-441.
- [18] Ali F, Ilyas A. Belumosudil with ROCK-2 inhibition: chemical and therapeutic development to FDA approval for the treatment of chronic graft-versus-host disease [J]. Curr Res Transl Med, 2022, 70(3):103343.
- [19] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04166942 [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166942?term=belumosudil&recrs=abdfghim&draw=1&rank=5>.
- [20] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04930562 [EB/OL]. (2022-04-26) [2022-05-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04930562?term=belumosudil&recrs=abdfghim&draw=1&rank=6>.
- [21] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT04680975 [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04680975?term=belumosudil&recrs=abdfghim&draw=1&rank=1>.
- [22] U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. NCT03919799 [EB/OL]. (2022-06-01) [2022-06-01]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03919799?term=belumosudil&recrs=abdfghim&draw=1&rank=3>.

收稿日期:2022-11-30

本文编辑:郭美晨