

治疗慢性呼吸系统疾病的新药——Itepekimab

New drug for the treatment of chronic respiratory diseases——Itepekimab

祝盼盼¹, 谢荣芳¹, 兰智慧²

(1. 江西中医药大学 研究生院, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学 附属医院 呼吸内科, 江西 南昌 330006)

ZHU Pan - pan¹, XIE Rong - fang¹,
LAN Zhi - hui²

(1. Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi Province, China; 2. Department of Respiratory, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(82060841, 82260913)

作者简介: 祝盼盼(1989 -), 女, 博士研究生, 主要从事中西医结合治疗慢性肺系疾病的研究

通信作者: 兰智慧, 主任中医师, 教授, 博士生导师

Tel: (0791) 86362625

E - mail: 1574018568@qq.com

摘要: Itepekimab 是一种靶向白细胞介素 - 33 (IL - 33) 的人免疫球蛋白 G (IgG) 4P 单克隆抗体, 正开发用于治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和支气管哮喘等慢性呼吸系统疾病。该药可显著降低 COPD 中重度急性加重发生率, 及哮喘失控率, 改善肺功能及生活质量, 且安全性和耐受性良好, 常见不良事件包括头痛、鼻咽炎、胃肠道反应、背痛等。本文就 Itepekimab 作用机制、药代动力学、药效学、动物研究、临床研究、安全性进行介绍。

关键词: Itepekimab; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 临床研究**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.022**中图分类号:** R974.3**文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)03-0406-04

Abstract: Itepekimab is a human immunoglobulin G (IgG) 4P monoclonal antibody targeting interleukin - 33 (IL - 33), currently under development for treating chronic respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma. It has been shown to significantly reduce the incidence of moderate - to - severe acute exacerbations in COPD, lower the rate of uncontrolled asthma, improve lung function, and enhance quality of life. The drug demonstrates a favorable safety and tolerability profile, with common adverse events including headache, nasopharyngitis, gastrointestinal reactions, back pain, and others. This paper provides an overview of the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, animal studies, clinical research, and safety profile of Itepekimab.

Key words: Itepekimab; chronic obstructive pulmonary disease; asthma; clinical research

随着人口老龄化趋势, 慢性呼吸系统疾病的发病率逐渐上升, 给医疗资源带来了巨大的压力^[1]。慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 和支气管哮喘 (bronchial asthma, BA) 是最常见的慢性呼吸系统疾病类型^[2]。由于吸烟的不良习惯, 导致 COPD 的全球发病率、死亡率逐渐上升^[3-4]。BA 的全球发病率在 5% ~ 10%^[5], 影响人数高达 2.6 亿人, 具有较高死亡率^[6]。临床药物治疗使用时间长, 导致依从性差, 临床疗效减弱^[7], 目前的治疗方法无法阻止疾病的进展^[3,8]。因此, 需要针对替代病理生理途径的新疗法。Itepekimab 是一种针对白细胞介素 - 33 (interleukin - 33, IL - 33) 的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 4P 单克隆抗体, 用 VelocImmune[®] 技术生产, 通过介导 IL - 33 阻断, 减少气道炎症和组织损伤的新型药物^[7]。目前已完成 II 期临床试验。本文旨在介绍此

种新药的药理学机制和治疗慢性呼吸系统疾病的疗效和安全性,为未来的临床应用提供参考。

1 作用机制

IL-33 是 IL-1 细胞因子家族的成员,在过敏性疾病和炎症性疾病中发挥着重要作用^[9]。IL-33 是响应组织损伤、坏死和感染警报^[10],其可在吸入刺激引起损伤的上皮细胞释放。IL-33 释放后,与生长刺激表达基因 2 蛋白跨膜型(growth stimulation expressed gene 2 trans-membrane, ST2L)和 IL-1 受体辅助蛋白组成的异二聚体受体复合物结合,诱导下游信号事件,导致免疫细胞和结构细胞中的支气管上皮细胞、成纤维细胞和气道平滑肌细胞的激活^[10-11]。气道上皮细胞在慢性呼吸系统疾病的发病中起着核心作用,是抵御外部环境的第一道防线。受损气道上皮细胞释放 IL-33,通过其受体、血清刺激生长刺激表达基因 2 蛋白(growth stimulation expressed gene 2, ST2)引起炎症,改变了气道上皮细胞的结构,使其对吸入刺激的进一步损伤的防御不足,导致上皮细胞反应异常循环,进一步损伤可能导致不可逆的气道变化和严重的慢性呼吸系统疾病^[12]。

遗传学分析表明,IL-33 驱动 COPD、BA 和其他慢性气道疾病的病理过程^[13]。IL-33 通过与免疫细胞表面表达的 ST2 受体结合,进而招募 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1RAcP),激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路。通过信号通路激活导致促炎因子的释放,进而触发并放大先天和适应性免疫反应中的炎症级联效应^[14]。IL-33 阻断药可使持续存在和加剧的炎症终点正常化,包括嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、ST2⁺、CD4⁺T 淋巴细胞浸润正常化。由于抗 IL-33 能重建纤毛细胞,使其超过黏液产生细胞,并降低肌成纤维细胞的数量,即使在持续接触过敏源的情况下,也能改善肺功能。故而 IL-33 在推动肺重塑中起到关键作用^[7]。Itepekimab 是一种靶向 IL-33 的 IgG4P 单克隆抗体,已被证实可以减少气道炎症和相关组织损伤^[15]。迄今为止市场上可用的绝大多数单克隆抗体都是 IgG1 同型的,而 IgG2 和 IgG4 同型程度较低^[16-17],具有一定的生产和工程化难度,但 IgG4 具有独特的生物学特征,在免疫调节过程发挥重要作用。

2 药代动力学(pharmacokinetics, PK)

健康成人分别给予 0.3、1、3 或 10 mg·kg⁻¹ 静脉注射,皮下注射 Itepekimab 150 mg,其 $C_{\max}$ 为 8.9~360.0 mg·L⁻¹, $t_{\max}$ 为 0.06~9.17 d; $t_{1/2}$ 为

30.0~31.6 d, Itepekimab 的绝对生物利用度估计为 5.9%~73.0%。BA 患者每周给药 1 次,分别皮下注射 75、150 mg,连续 4 周, $C_{\max}$ 为 29.1~45.3 mg·L⁻¹, $t_{\max}$ 为 27.5~28.0 d; $t_{1/2}$ 为 30~31 d。在所研究的剂量范围内,健康成人单次使用 Itepekimab 后,以及中度 BA 患者多次使用 Itepekimab 后,其 PK 参数均呈线性和剂量比例关系。皮下注射后吸收良好,半衰期长,支持小剂量给药^[15,18]。

3 药效学(pharmacodynamics, PD)

IL-33 在大多数健康受试者和 BA 患者的基线低于定量下限(lower limit of quantification, LLOQ),可测量浓度通常在给予 Itepekimab 后 14 d 内出现。血清中的 IL-33 浓度与 Itepekimab 呈剂量依赖性关系, Itepekimab 剂量越大,IL-33 浓度越高,剂量高的更早出现高浓度,并具有降低嗜酸性粒细胞的功能。在随访期间, Itepekimab 中位浓度低于 5~10 mg·L⁻¹ 时, PD 效应减弱。血清中总可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)的平均浓度不受 Itepekimab 给药的影响^[15]。

4 动物研究

ALLINNE 等^[7]通过长期暴露于室内尘螨的小鼠,建立了一种以混合炎症表型为特征的持续加重性呼吸系统疾病的小鼠模型。用 IL-33 中和抗体阻断 IL-33 使已建立的炎症正常化,并改善肺上皮和肺实质的重塑。基于上述机制,IL-33 阻断疗法有望通过抑制持续的炎症反应及气道重塑过程,进而改善患者临床症状,并防止疾病进一步恶化。Itepekimab 介导的 IL-33 阻断可减轻小鼠气道炎症和组织损伤。涉及具有最佳遗传人源化免疫系统的专有小鼠模型^[19]。LEE^[20]研究发现,抗 IL-33 抗体和 sST2 的给药抑制了气道高反应性和嗜酸性气道炎症。以上结果表明抗 IL-33 抗体和 sST2 具有治疗过敏性哮喘的潜力。

5 临床研究

KOSLOSKI 等^[15]报告了 Itepekimab 的 I 期临床试验,在这项随机、双盲、安慰剂对照研究中评估了单次剂量和多次剂量 Itepekimab 的安全性、耐受性、PK 和 PD 概况。将纳入的健康成年受试者($n=40$)随机分配到单次剂量研究(R3500-HV-1551, NCT02958436),分别予以 0.3、1、3 或 10 mg·kg⁻¹ 静脉注射,皮下注射 150 mg。将中度 BA 患者($n=23$)随机分配到多次剂量组(R3500-AS-1619, NCT02999711),分别皮下注射 75、150 mg,每周给药 1 次,连续 4 周。研究表明,在中度 BA 患者或健康受试者中, Itepekimab 耐受性均良好,在没有出现抗药物

抗体(anti-drug antibody, ADA)反应情况下,展示了线性和剂量比例的PK。且血清IL-33总浓度的升高证明了靶向参与,嗜酸性粒细胞数量的减少说明了PD的活性。该研究发现,Itepekimab介导的IL-33通路抑制对嗜酸性粒细胞计数的降低程度低于IL-5抗体Mepolizumab。Mepolizumab可使严重BA患者的嗜酸性粒细胞计数降低高达86%^[21-23]。嗜酸性粒细胞降低可能是由IL-5的二次调节引起的。由于IL-33作为IL-5上游的报警蛋白,因此在IL-33的调控机制下,嗜酸性粒细胞的降低程度相对较低。但与单纯抑制IL-5相比,IL-33对1型和2型炎症有更广泛地影响。减少嗜酸性粒细胞水平只是IL-33阻断抗炎作用的一个方面。RABE等^[18]报告了一项随机化的双盲IIa期试验(NCT03546907),旨在观察Itepekimab在中重度COPD患者中的安全性和有效性,纳入10个国家的83个研究基地,40~75岁,具有吸烟史,确诊COPD 1年以上患者,共343例。入组患者随机分配到安慰剂组($n=171$)或Itepekimab组($n=172$),治疗周期是24~52周,随访20周,分别予以Itepekimab 300 mg或匹配的安慰剂皮下注射150 mg,每周2次。主要评估Itepekimab在治疗期间对COPD患者的中重度急性加重发作年发生率的影响,以及治疗16~24周后的支气管扩张剂使用前及使用后,1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)的变化、第1次中重度急性加重的时间风险比、随访期间的不良事件。研究结果表明:2个治疗组在主要终点和次要终点上无显著性差异,但使用Itepekimab治疗的患者在急性发作和FEV1方面的所有获益。尤其是在既往吸烟亚组中,Itepekimab与安慰剂组的支气管扩张剂使用前FEV1治疗效果最为显著,最小二乘平均差0.09 L(95% CI:0.02~0.15, $P<0.05$),支气管扩张剂使用后FEV1进一步证实Itepekimab组优于安慰剂。第1次中重度急事件的风险比为0.83(95% CI:0.61~1.12, $P>0.05$),在既往吸烟亚组中,Itepekimab组与安慰剂组相比,中重度急性加重的年发生率明显降低42%(相对危险度0.58, 95% CI:0.39~0.85, $P<0.05$)。WECHSLER等^[24]等研究了Itepekimab在中重度BA患者中的疗效和安全性临床II期多中心、随机、双盲试验(NCT03387852)。共纳入296例18~70岁诊断为BA 1年以上的患者。患者随机分为4组,Itepekimab 30 mg组、Dupilumab 30 mg组、Itepekimab + Dupilumab各30 mg组、安慰剂30 mg组,各组均每2周给药1次,皮下注射,治疗周期为12周。在干预期的前4周期所有患者继续使用

糖皮质激素和长效 β_2 受体激动药(long acting β_2 -agonist, LABA)进行试验前维持治疗,LABA在第4周停止使用,吸入糖皮质激素在第6周开始逐渐减量。在第9~12周期间停止以上原始药物治疗,之后患者恢复原始药物治疗并进入20周随访期。主要评估BA失控率,以及支气管扩张剂使用前后FEV1的变化、BA控制问卷(asthma control questionnaire-5, ACQ-5)评分、生活质量问卷评估。研究发现,BA失控率:Itepekimab组优于Itepekimab + Dupilumab联合治疗组及安慰剂组,但并不优于Dupilumab组(22%、27%、41%、19%)。在LABA停药前的第4周,与安慰剂组相比,所有3个治疗组在支气管扩张剂使用前FEV1的改善方面表现出相似的效果。然而,在第12周时,情况发生了变化。与安慰剂组相比,Itepekimab组和Dupilumab组在支气管扩张剂使用前的FEV1改善方面显示出更显著的效果,表明这2种治疗方案在长期使用后对肺功能的改善具有更为持久和显著的作用(最小二乘平均差值分别为0.14 L,95% CI:0.01~0.27;0.16 L,95% CI:0.03~0.29),联合治疗组未见改善(最小二乘平均差0.10 L,95% CI:0.03~0.23)。在第12周,所有积极治疗组ACQ-5评分的下降幅度大于安慰剂组。Itepekimab组优于Itepekimab + Dupilumab联合治疗组,但并不优于Dupilumab组(-0.42,95% CI:-0.73~-0.12;-0.32,95% CI:-0.63~-0.01;-0.46,95% CI:-0.76~-0.15)。所有积极治疗均改善了BA相关的生活质量,生活质量问卷评分显著高于安慰剂组。Itepekimab组(0.45,95% CI:0.14~0.77)优于Itepekimab + Dupilumab联合治疗组(0.43,95% CI:0.11~0.75)、Dupilumab组(0.42,95% CI:0.11~0.73)。此研究关于从吸入糖皮质激素和LABA使用撤退试验的设计可能有利于Dupilumab治疗2型特异性抑制药。这些炎症是由吸入糖皮质激素和LABA治疗戒烟引起的,而IL-33阻断它可能会改变额外的炎症途径,但不是完全作为特定类型的1或2型抑制药。与安慰剂组相比,Itepekimab和Dupilumab单一疗法使支气管扩张剂使用前的FEV1显著增加。与安慰剂组相比,Itepekimab组降低了BA失控率,减少了嗜酸性粒细胞计数,改善中重度BA患者的肺功能,提高BA患者生活质量。

6 安全性

KOSLOSKI等^[15]报告了一项I期临床试验。在单次剂量研究中,Itepekimab组与安慰剂组患者的药物不良反应发生率相似[86.7%(26例/30例)] vs 90.0%(9例/10例)]。其中Itepekimab 0.3 mg·kg⁻¹

i. v 中的 1 例女性患者出现了胸痛症状。在多次剂量研究中, Itepekimab 的与安慰剂组患者的药物不良反应发生率中相似 [76.5% (13 例/17 例) *vs* 83.3% (5 例/6 例)]。常见药物不良反应主要为头痛、胃肠道反应、鼻咽炎、支气管炎、上呼吸道感染、恶心和背痛^[15,18,24]。无严重不良反应及死亡报告。Itepekimab 组注射部位反应的发生率较低。

7 讨论

慢性呼吸系统疾病的病死率在 2021 年全球疾病死因中位居前列^[25], 临床常使用多种药物联合治疗, 但仍不能控制疾病进展^[26]。IL-33 作为一种关键的促炎细胞因子, 在 COPD 和 BA 的气道炎症和气道重塑中起着核心作用。Itepekimab 是一种靶向 IL-33 的人 IgG4P 单克隆抗体新药, 临床研究显示其起效快, 作用持久, 支持小剂量给药, 可以显著改善慢性呼吸系统疾病如 COPD 和 BA 患者的肺功能和生活质量, 减少 COPD 患者中重度急性加重发生率, 降低 BA 失控率, 减少嗜酸性粒细胞, 且具有较好的耐受性和安全性。未来需要进一步扩大样本量进行临床试验以验证其疗效及安全性。

参考文献:

- [1] 胡冰. 慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘诊治及社区慢病管理指导[J]. 中国防痨杂志, 2024,46(5):604.
- [2] LI X, CAO X, GUO M, *et al.* Trends and risk factors of mortality and disability adjusted life years for chronic respiratory diseases from 1990 to 2017 [J/OL]. *BMJ*, 2020,368(8234):e234. 2020-01-07 [2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075787/>.
- [3] LO BELLO F, HANSBRO P M, DONOVAN C, *et al.* New drugs under development for COPD[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(4):419-431.
- [4] AGUSTI A, CELLI B R, CRINER G J, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary[J]. *Respirology*, 2023,28(4):316-338.
- [5] LOUIS R, SATIA I, OJANGUREN I, *et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults[J/OL]. *Eur Respir J*, 2022, 60(3): e2101585. 2022-02-03 [2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169025/>.
- [6] MURRAY C J L, ARAVKIN A Y, ZHENG P, *et al.* Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020,396(10258):1223-1249.
- [7] ALLINNE J, SCOTT G, LIM W K, *et al.* IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019,144(6):1624-1637.
- [8] NGUYEN H, NASIR M. Management of chronic asthma in adults [J]. *Prim Care*, 2023,50(2):179-190.
- [9] SAIKUMAR JAYALATHA A K, HESSE L, KETELAAR M E, *et al.* The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: From pathogenesis to intervention[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225(1):e107847. 2021-09-01 [2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819560/>.
- [10] KAKKAR R, LEE R T. The IL-33/ST2 pathway: Therapeutic target and novel biomarker[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008,7(10):827-840.
- [11] FUNAKOSHI-TAGO M, TAGO K, HAYAKAWA M, *et al.* TRAF6 is a critical signal transducer in IL-33 signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2008,20(9):1679-1686.
- [12] CARLIER F M, DE FAYS C, PILETTE C. Epithelial barrier dysfunction in chronic respiratory diseases [J/OL]. *Front Physiol*, 2021,12(1):e69122. 2021-06-24 [2024-02-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248677/>.
- [13] GORDON E D, PALANDRA J, WESOLOWSKA-ANDERSEN A, *et al.* IL1RL1 asthma risk variants regulate airway type 2 inflammation[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(14): 87871.
- [14] CAYROL C, GIRARD J. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018,281(1):154-168.
- [15] KOSLOSKI M P, KALLIOLIAS G D, XU C R, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of itepekimab in healthy adults and patients with asthma: Phase I first-in-human and first-in-patient trials[J]. *Clin Transl Sci*, 2022,15(2):384-395.
- [16] REICHERT J M. Antibodies to watch in 2014[J]. *mAbs*, 2014, 6(1): 5-14.
- [17] REICHERT J M. Marketed therapeutic antibodies compendium[J]. *mAbs*, 2012, 4(3): 413-415.
- [18] RABE K F, CELLI B R, WECHSLER M E, *et al.* Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: A genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021,9(11):1288-1298.
- [19] MACDONALD L E, KAROW M, STEVENS S, *et al.* Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(14):5147-5152.
- [20] LEE H Y, RHEE C K, KANG J Y, *et al.* Blockade of IL-33/ST2 ameliorates airway inflammation in a murine model of allergic asthma [J]. *Exp Lung Res*, 2014,40(2):66-76.
- [21] PAVORD I D, KORN S, HOWARTH P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012,380(9842):651-659.
- [22] ORTEGA H G, LIU M C, PAVORD I D, *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2014,371(13):1198-1207.
- [23] BEL E H, WENZEL S E, THOMPSON P J, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(13): 1189-1197.
- [24] WECHSLER M E, RUDDY M K, PAVORD I D, *et al.* Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *N Engl J Med*, 2021,385(18):1656-1668.
- [25] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024,403(10440):2100-2132.
- [26] 沈泽昊, 霍美蓉, 金方. 治疗哮喘慢性阻塞性肺疾病双功能药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022,38(11):1278-1282. (收稿日期 2024-08-15)