

## 治疗银屑病新型药物——Bimekizumab

刘涓<sup>1</sup>, 陈永收<sup>2</sup>, 干雯<sup>2</sup>, 曹爽<sup>2\*</sup>

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022; 2. 武汉工程大学 化工与制药学院, 武汉 430205

**【摘要】** Bimekizumab是优时比制药研发的一种新型人源化单克隆IgG1抗体。Bimekizumab的临床前研究和临床研究数据表明,该药可通过对白细胞介素17A(IL-17A)和白细胞介素17F(IL-17F)的双重抑制作用,达到治疗中重度斑块状银屑病、银屑病关节炎等疾病的目的。Bimekizumab目前处于Ⅲ期临床研究阶段,2020年美国食品药品监督管理局接受了Bimekizumab的生物制剂许可申请,欧洲药品管理局接受了其上市许可申请。本文主要对Bimekizumab的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床前研究、临床疗效及安全性进行系统的论述。

**【关键词】** 银屑病;白细胞介素;Bimekizumab;临床疗效;安全性

**【中图分类号】** R986

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)09-0018-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.09.004

### A novel treatment for psoriasis—Bimekizumab

LIU Juan<sup>1</sup>, CHEN Yong-shou<sup>2</sup>, GAN Wen<sup>2</sup>, CAO Shuang<sup>2\*</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

银屑病(psoriasis)是一种由免疫介导的慢性炎症性皮肤病,其与代谢综合征、心血管疾病、抑郁症和银屑病关节炎等多种疾病相关<sup>[1]</sup>。目前,银屑病的具体发病机制尚不明确,普遍认为其与免疫、遗传及环境等因素有关。银屑病具有局限或广泛分布、无传染性、治疗困难及常罹患终身等特征<sup>[2]</sup>。在我国的发病率为0.47%~0.59%,在欧美地区的发病率为1%~3%,根据发病特征的不同,主要可以分为斑块型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病及关节病型银屑病等类型<sup>[3]</sup>。

目前,用以治疗银屑病的药物种类繁多,主要包括甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)、环孢素A(cyclosporine A)及维A酸类等化学药品和生物制剂等<sup>[4]</sup>。与化学药品相比,生物制剂具有起效快、疗效好等优点,部分生物制剂在使用1周内即可达到使皮肤损害完全消退的效果。随着对银屑病发病机制研究的不断深入,生物制剂类药物已经成为一个热点。目前,治疗银屑病的生物制剂包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ 拮抗剂依那西普(Etanercept)<sup>[5]</sup>、英夫利西单抗(Infliximab)<sup>[6]</sup>、阿达木单抗(Adalimumab)<sup>[7]</sup>、白细胞介素12/23(interleukin 12/23, IL-12/23)拮抗剂乌司奴单抗(Ustekinumab)<sup>[8]</sup>以及白细胞介素17A(interleukin 17A, IL-17A)拮抗剂司库奇尤单抗(Secukinumab)<sup>[9]</sup>。这些生物制剂在治疗银屑病方面取得了较好的疗效,但缺陷在于对部分患者不起作用和长期使用极易产生耐药性<sup>[10]</sup>。为克服这些困难,优时比制药(UCB Pharma, UCB)开发了一种新型的IL-17A和白细胞介素17F(interleukin 17F, IL-17F)双重抑制剂——Bimekizumab。Bimekizumab作为第1个IL-17A和IL-17F双重抑制剂,首创了银屑病双靶点疗法,为银屑病的治疗提供了新的治疗方案。现有研究表明,Bimekizumab对银屑病的治疗效果优于阿达木单抗<sup>[11]</sup>、乌司奴单抗<sup>[12]</sup>和

\*通信作者:曹爽, E-mail: caoshuangknight@163.com

司库奇尤单抗<sup>[13]</sup>。本文主要对Bimekizumab的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床前研究、临床疗效及安全性等信息进行系统性概述。

## 1 基本信息

Bimekizumab(研发代号:UCB4940;简写:BKZ)为优时比制药研发的一种新型人源化单克隆IgG1抗体,其对IL-17A和IL-17F具有双重抑制作用,目前处于Ⅲ期临床研究阶段。

## 2 作用机制

辅助性T细胞17(T helper 17, Th17)/IL-17通路在银屑病的发病机制中发挥重要的作用,其中Th17特异性表达IL-17A和IL-17F。IL-17A与IL-17F结构相似,具有相同的受体,且均具有较高的致炎效应<sup>[14]</sup>。Bimekizumab通过同时中和IL-17A和IL-17F,更充分地抑制银屑病炎症反应<sup>[15]</sup>。

## 3 药物代谢动力学

临床试验NCT02529956的评估结果显示,银屑病患者中,在8~640 mg剂量范围内,Bimekizumab的药物代谢动力学特性随剂量呈线性增加<sup>[15]</sup>。在所有剂量组中,Bimekizumab的血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-t</sub>)在35.0~3709.0 μg·d·mL<sup>-1</sup>,最大血药浓度(C<sub>max</sub>)为2.9~260.0 μg/L,中位达峰时间(T<sub>max</sub>)为0.05~0.09 d,半衰期(t<sub>1/2</sub>)为17.1~22.0 d,表观清除率(CL)为0.15~0.19 L/d。不同剂量Bimekizumab的药物代谢动力学数据见表1。

临床试验NCT02141763的结果显示,Bimekizumab的血药浓度随剂量呈线性增加,且与时间无关,

具有线性清除率。Bimekizumab的估计t<sub>1/2</sub>为24 d<sup>[16]</sup>。在80 mg剂量组(在第0、3和6周分别给药80、40和40 mg)中,Bimekizumab的C<sub>max</sub>为16.33 μg/L,最小血药浓度(C<sub>min</sub>)为4.70 μg/L,AUC<sub>0-t</sub>为167.10 μg·d·mL<sup>-1</sup>;在160 mg剂量组(在第0、3和6周分别给药160、80和80 mg)中,Bimekizumab的C<sub>max</sub>为39.02 μg/L,C<sub>min</sub>为14.15 μg/L,AUC<sub>0-t</sub>为435.10 μg·d·mL<sup>-1</sup>;在240 mg剂量组(在第0、3和6周分别给药240、160和160 mg)中,Bimekizumab的C<sub>max</sub>为66.16 μg/L,C<sub>min</sub>为19.42 μg/L,AUC<sub>0-t</sub>为691.50 μg·d·mL<sup>-1</sup>;在560 mg剂量组(在第0、3和6周分别给药560、320和320 mg)中,Bimekizumab的C<sub>max</sub>为134.20 μg/mL,C<sub>min</sub>为52.51 μg/L,AUC<sub>0-t</sub>为1463.00 μg·d·mL<sup>-1</sup>。

## 4 临床前研究

2020年,优时比制药公布了Bimekizumab的体外活性数据,其中Bimekizumab对IL-17A的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)为0.4 μg/L,对IL-17F的IC<sub>50</sub>为32.1 μg/L,对IL-17A/F的IC<sub>50</sub>为48.9 μg/L<sup>[17]</sup>。

## 5 临床疗效

目前,可在美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)中查询到关于Bimekizumab的临床试验共33项,其中I期临床试验5项、II期临床试验12项和III期临床试验16项。

### 5.1 I期临床试验

一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的I期临床试验(NCT02529956),评估了Bimekizumab在斑块状银屑病患者中的有效性、安全性和药物代谢动力学特性<sup>[15]</sup>。试验共纳入39例轻中度斑块状银屑病患

表1 不同给药剂量Bimekizumab的药物代谢动力学

给药剂量(mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·d·mL <sup>-1</sup> )	AUC <sub>0-t</sub> (μg·d·mL <sup>-1</sup> )	T <sub>max</sub> (d)	t <sub>1/2</sub> (d)	CL(L/d)	V <sub>z</sub> (L)
8	2.9	42.8	35.0	0.06	21.6	0.19	5.82
40	17.5	222.7	216.0	0.05	17.1	0.18	4.45
160	60.9	1019.0	988.6	0.06	22.0	0.16	4.98
480	211.1	3298.0	3251.0	0.09	20.2	0.15	4.25
640	260.0	3787.0	3709.0	0.06	20.3	0.17	4.94

注:C<sub>max</sub>表示最大血药浓度;AUC<sub>0-∞</sub>表示血药浓度-时间曲线下面积(时间0~∞);AUC<sub>0-t</sub>表示血药浓度-时间曲线下面积(时间0~t);T<sub>max</sub>表示中位达峰时间;t<sub>1/2</sub>表示半衰期;CL表示表观清除率;V<sub>z</sub>表示分布容积;中位达峰时间计算方法采用Median,其他采用GeoMean

者,被随机分为6组接受Bimekizumab或安慰剂的治疗。其中前5组的治疗剂量分别为8、40、160、480及640 mg,第6组为安慰剂组(患者在该试验中仅接受1次Bimekizumab或安慰剂治疗)。给予每组单次静脉滴注60 min以上,在治疗之后20周之内对患者进行评估。结果显示,Bimekizumab的临床疗效呈剂量依赖性增长。在试验的第2周,480和640 mg剂量组的患者表现出快速治疗响应,这2个剂量组的病变严重程度评分(lesion severity score, LSS)较安慰剂组降低了80%以上,银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)较安慰剂组降低了65%以上,整体评价指标值(physician's global assessment, PGA)平均降幅大于50%。160、480及640 mg剂量组的患者在第8~12周之间表现出最大治疗效果并且效果维持到第12~20周。该试验结果表明,Bimekizumab具有很好的疗效,在给药剂量大于160 mg时,对银屑病患者产生明显的治疗作用。

## 5.2 II期临床试验

一项为期20周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行、多剂量II期临床试验(NCT02905006)评估了Bimekizumab治疗慢性斑块状银屑病的有效性和安全性<sup>[18]</sup>。试验共包含250例患者,患者被随机分为6组,分别接受64、160、160(负荷剂量320 mg)、320、480 mg或安慰剂治疗。给药方式为皮下注射,患者共接受3次治疗,治疗时间为第0周、第4周和第8周。主要治疗终点为统计第12周PASI 90(与基线相比达到90%改善)患者的比例。结果显示,Bimekizumab可迅速起到治疗作用,在第8周时达到次要治疗终点,与安慰剂组(没有患者达到PASI 90)比较,64、160、160(负荷剂量320 mg)、320及480 mg给药组中,分别有41%、58%、68%、86%及70%的患者达到PASI 90。在治疗到第12周时达到主要治疗终点,与安慰剂组(没有患者达到PASI 90)比较,64、160、160(负荷剂量320 mg)、320及480 mg给药组中,分别有给药组中有46%、67%、75%、79%及72%的患者达到了PASI 90。

## 5.3 III期临床试验

一项为期56周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验(NCT03410992)评估了Bimekizumab在中重度斑块状银屑病患者中的疗效、安全性

及停药影响<sup>[19]</sup>。该试验共包含435例年龄在18岁及以上的中重度斑块状银屑病患者。前16周患者被随机分配为2组,分别为每4周1次Bimekizumab治疗(349例,320 mg)或每4周1次安慰剂治疗(86例)。在第16周时,接受治疗且达到PASI 90的患者被重新分配(1:1:1)为3组,分别接受每4周1次Bimekizumab治疗(320 mg)、每8周1次治疗(320 mg)或安慰剂治疗,给药方式为皮下注射。结果显示,在前16周接受每4周1次Bimekizumab治疗的349例患者中有317例(90.8%)达到了PASI 90,而接受安慰剂治疗的86例患者中只有1例(1.2%)达到了PASI 90。16~56周的试验结果显示,Bimekizumab在2种维持给药方案(每4周1次和每8周1次接受治疗)下均显示出高水平的治疗效果,且治疗效果持续时间超过56周。接受每4周1次Bimekizumab治疗的患者中,有86.8%的患者在第56周维持PASI 90,接受每8周1次治疗的患者中有91%在第56周维持PASI 90。

一项为期52周的多中心、随机、双盲、阳性/安慰剂对照III期临床试验(NCT03370133)评估了Bimekizumab在中重度斑块状银屑病患者中的疗效和安全性<sup>[12]</sup>。试验共包含567例银屑病患者(PASI评分 $\geq 12$ 分,受银屑病影响的体表面积 $\geq 10\%$ )。患者按照4:2:1分配到Bimekizumab组(321例,每4周1次,每次320 mg)、阳性对照组(163例,乌司奴单抗治疗)和安慰剂组(83例,每4周1次)治疗,给药方式均为皮下注射。结果显示,第16周时,Bimekizumab组中有273例(85.0%)患者达到了PASI 90,阳性对照组中有81例(49.7%)患者达到了PASI 90,安慰剂组中有4例(4.8%)患者达到了PASI 90。

一项为期56周的多中心、随机、双盲、阳性对照III期临床试验(NCT03412747)评估了Bimekizumab在中重度慢性斑块状银屑病患者中的疗效和安全性<sup>[11]</sup>。试验共包含478例患者,按照1:1:1随机分配为3组接受治疗。第1组的给药方案为第0~56周时每4周接受1次Bimekizumab治疗,每次320 mg;第2组给药方案为第0~16周时每4周接受1次治疗,每次320 mg,第17~56周时,每8周接受1次治疗,每次320 mg;第3组给药方案为前0~24周时每2周接受1次阿达木单抗治疗,每次40 mg,第25~56周时,每4周1次接受Bimekizumab治疗,每次320 mg。给药

方式均为皮下注射。结果显示,在第16周时,接受Bimekizumab的319例患者(第1组和第2组合并)中有275例(86.2%)患者达到了PASI 90;接受阿达木单抗的159例患者中的75例(47.2%)达到了PASI 90。

一项为期48周的多中心、随机、双盲,阳性对照Ⅲ期临床试验(NCT03536884)评估了Bimekizumab在中重度慢性斑块状银屑病患者中的疗效和安全性<sup>[13]</sup>。试验共包含743例患者,按照1:1随机分配为Bimekizumab组(373例,第0~16周,每4周1次,每次320 mg;第17~48周,每4周或每8周1次,每次320 mg)和阳性对照组(370例,第0~4周,每周1次,每次300 mg;第5~48周,每4周1次,每次300 mg),给药方式均为皮下注射。试验结果显示,在第16周时,Bimekizumab组中有230例(61.7%)患者达到了PASI 100;阳性对照组中有181例(48.9%)患者达到了PASI 100。在第48周时,Bimekizumab组中有250例(67.0%)患者达到了PASI 100;阳性对照组中有171例(46.2%)患者达到了PASI 100。

## 6 安全性

临床试验NCT02529956对Bimekizumab的安全性进行了评估<sup>[15]</sup>。Bimekizumab组的不良反应发生率为84.6%,安慰剂组为76.9%。常见的不良反应包括头痛(23.1%)、咽喉疼痛(19.2%)和鼻咽炎(15.4%)。在该试验中发生了1次中等强度的不良反应(呕吐),该不良反应被认为与用药无关。

在临床试验NCT02141763中,Bimekizumab组的不良反应发生率为95%,安慰剂组同样为95%<sup>[16]</sup>。对不同剂量Bimekizumab组进行比较,不良反应发生率与剂量没有明显的关联,且不良反应均为轻度或中度。

临床试验NCT02905006的结果显示,Bimekizumab的安全性不随剂量而变化<sup>[18]</sup>。与安慰剂组相比,Bimekizumab组报告不良反应的频率更高,发生率为61%(安慰剂组为36%)。Bimekizumab组患者发生的常见不良反应有鼻咽炎、上呼吸道感染、关节痛、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高、中性粒细胞减少、鼻炎、扁桃体炎、口腔念珠菌病、头痛、白细胞减少和呕吐。Bi-

mekizumab组中有4.3%的患者发生了真菌感染,而安慰剂组没有患者发生真菌感染。此外,Bimekizumab组和安慰剂组分别有4.8%和2.4%的患者因不良反应退出了临床试验。没有任何严重事件被认为与Bimekizumab治疗有关,并且没有报告过敏反应、炎症性肠病、神经精神并发症或全身感染的病例。

NCT03410992的结果显示,在治疗的前16周,接受每4周1次Bimekizumab治疗(剂量为320 mg)的349例患者中不良反应发生率为61%,安慰剂组的86例患者中不良反应发生率为41%<sup>[19]</sup>。治疗的第16~56周期间,Bimekizumab组不良反应发生率为74%,安慰剂组为69%。

NCT03370133的结果显示,在为期52周的试验中,Bimekizumab组的严重不良反应发生率为6%,阳性对照组的严重不良反应发生率为8%。Bimekizumab组出现了鼻咽炎(21.6%)、口腔念珠菌病(15.2%)和上呼吸道感染(9.1%)等常见不良反应<sup>[12]</sup>。

综上所述,Bimekizumab是一种治疗中重度斑块状银屑病的新型生物制剂,在临床试验中显示出良好的疗效和安全性。基于临床Ⅲ期试验结果,2020年美国食品药品监督管理局接受了Bimekizumab的生物制剂许可申请,欧洲药品管理局接受了Bimekizumab的上市许可申请。NCT03370133、NCT03412747和NCT03412747 3个临床试验的结果显示,在治疗中重度斑块状银屑病方面,Bimekizumab的疗效优于乌司奴单抗、阿达木单抗和司库奇尤单抗。Bimekizumab的安全性较好,未出现因治疗引起的严重不良反应,但安全性临床试验的结果显示,Bimekizumab可能会增加患者细菌感染的风险。

## 【参考文献】

- [1] Yang Y W, Keller J J, Lin H C. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study[J]. Br J Dermatol, 2011, 165(5): 1037-1043.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.
- [3] 朱愿超,孙雪林,胡欣. 银屑病治疗靶向药物的研究进展[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 542-547.
- [4] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018简版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(4): 223-230.
- [5] De Simone C, Carbone A, Caldarola G. Etanercept therapy for psoriasis in a patient with numerous comorbidities[J]. Am J Clin Dermatol, 2010, 11(Suppl): S49-S50.

- [6] Ayala F, Lambert J, Group T S. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter, open-label trial (TANGO)[J]. *J Dermatolog Treat*, 2015,26(4):304-311.
- [7] Giunta A, Zangrilli A, Bavetta M, et al. A single-centre, observational, retrospective, real-life study evaluating adalimumab biosimilar ABP 501 in the treatment of plaque-type psoriasis and psoriatic arthritis in originator-naive patients and in patients undergoing non-medical switch from originator [J]. *Curr Med Res Opin*, 2021,37(7): 1099-1102.
- [8] Megna M, Napolitano M, Balato N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(5): 564-566.
- [9] Zhao Y, Cai L, Liu X Y, et al. Efficacy and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-life cohort study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(11): 1324-1328.
- [10] Reis J, Vender R, Torres T. Bimekizumab: the first dual inhibitor of interleukin (IL)-17A and IL-17F for the treatment of psoriatic disease and ankylosing spondylitis [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(4): 391-399.
- [11] Warren R B, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2021.Doi: 10.1056/NEJMoa2102388.
- [12] Reich K, Papp K A, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021,397(10273):487-498.
- [13] Reich K, Warren R B, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2021.Doi: 10.1056/NEJMoa2102383.
- [14] Boutet M A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, et al. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 530-557.
- [15] Glatt S, Helmer E, Haier B, et al. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(5): 991-1001.
- [16] Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018,77(4):523-532.
- [17] Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a novel humanized IgG1 antibody that neutralizes both IL-17A and IL-17F[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1894.
- [18] Papp K A, Merola J F, Gottlieb A B, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018,79(2):277-286.
- [19] Gordon K B, Foley P, Krueger J G, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10273): 475-486.

收稿日期:2021-06-25 本文编辑:任洁