

新型小分子抗 VEGF 药物 Brolucizumab 治疗新生血管性 ARMD 研究进展

吴桐, 惠延年, 杜红俊

引用: 吴桐, 惠延年, 杜红俊. 新型小分子抗 VEGF 药物 Brolucizumab 治疗新生血管性 ARMD 研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(5):798-802

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81470654); 陕西省自然科学基金资助项目(No.2019SF-047)

作者单位: (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介: 吴桐, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 惠延年, 毕业于第四军医大学, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼底病基础与临床. ynlhui@163.com; 杜红俊, 毕业于第四军医大学, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 眼内细胞增生调控. dhj2020@126.com

收稿日期: 2021-10-22 修回日期: 2022-03-29

摘要

抗血管内皮生长因子(VEGF)药物已成为治疗眼内新生血管的首选,但频繁玻璃体内注射带来的不便和并发症不容忽视,因此寻求药效持久的新型药物以减少注射次数成为必要。Brolucizumab 是一种新型的小分子抗 VEGF 药物,具有组织穿透性强、药物浓度高、注射量较小、药效持久和注射间隔较长等优势。注册临床研究及真实世界证据显示 Brolucizumab 相较于阿柏西普疗效呈非劣效性;其改善视网膜内积液/视网膜下积液能力更为显著,且可维持较长的给药间隔;另外,Brolucizumab 的安全性较高,严重不良事件如视网膜血管炎已有报告,但发生率较低。Brolucizumab 为临床治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD)提供了新的选择。本文就 Brolucizumab 在 nARMD 治疗中的最新进展作一综述。

关键词: Brolucizumab; 新生血管性年龄相关性黄斑变性(ARMD); 血管内皮生长因子(VEGF); 临床研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.20

A novel small molecule anti-VEGF drug Brolucizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration

Tong Wu, Yan-Nian Hui, Hong-Jun Du

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81470654); Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No.2019SF-047)

Eye Institute of PLA, Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Yan - Nian Hui. Eye Institute of PLA, Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. ynlhui@163.com; Hong - Jun Du. Eye Institute of PLA, Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. dhj2020@126.com

Received: 2021-10-22 Accepted: 2022-03-29

Abstract

• Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs have become the first choice for the treatment of intraocular neovascularization, but the inconvenience and possible complications caused by frequent intravitreal injection cannot be ignored. Therefore, it is necessary to seek new drugs with long-lasting effects, so as to reduce the number of injections. Brolucizumab, a novel small molecule anti-VEGF drug, has the advantages of stronger tissue penetration, higher drug concentration, smaller injection dose, long-lasting efficacy and longer injection interval. Registered clinical studies and real-world evidence showed that Brolucizumab is non-inferior to aflibercept in efficacy, while its ability to improve intraretinal/subretinal fluid is more significant, and it can maintain a longer dosing interval. In addition, Brolucizumab is safe and has a low incidence of serious adverse events, such as retinal vasculitis reported. Brolucizumab provides a new treatment option for neovascular age-related macular degeneration (nARMD). This article reviews the latest progress of Brolucizumab in the treatment of nARMD.

• KEYWORDS: Brolucizumab; neovascular age-related macular degeneration (ARMD); vascular endothelial growth factor (VEGF); clinical study

Citation: Wu T, Hui YN, Du HJ. A novel small molecule anti-VEGF drug Brolucizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(5):798-802

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是一种较常见的致盲性眼病,通常在50岁以上的患者中发生黄斑结构病变和功能恶化。显著的病理特征是细胞外沉积物,包括玻璃膜疣、基底板状及线状沉积,可出现新生血管或萎缩^[1]。在美洲、欧洲以及亚洲,65岁以上人群患病率达到10%~13%,且随着寿命的延长,发病率明显增加^[2-3]。据估计,2020年全球约有

1.8 亿 ARMD 患者,由此产生的医疗费用高达 3400 亿美元^[4],这给患者和社会均带来沉重的负担。在我国,ARMD 患病率也呈逐渐增高的趋势^[5],目前已超过 4000 万^[6],使得 ARMD 成为我国老年人第三大致盲原因^[7]。

新生血管性 ARMD (neovascular age-related macular degeneration, nARMD) 又名湿性 ARMD,是导致视力丧失的主要临床类型,其病理特征为黄斑部新生血管 (macular neovascularization, MNV) 的形成,以及由此导致的渗漏、出血、视网膜积液和纤维化瘢痕,伴有视网膜感觉层变性萎缩。黄斑的视网膜积液包括视网膜内积液 (intraretinal fluid, IRF)、视网膜下积液 (subretinal fluid, SRF) 或浆液性视网膜色素上皮脱离 (serous PED),是疾病活动和确定治疗、评价治疗效果以及影响视力预后的主要指标或参数^[8-10]。长期积液的存在致视网膜色素上皮层和光感受器细胞变性和萎缩,最终造成患者严重的视力损害^[8,11]。

目前相关临床指南所推荐的 nARMD 治疗手段包括抗氧化维生素、矿物质补充剂、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物、光动力疗法以及激光光凝治疗等^[1,12]。鉴于 VEGF 在新生血管生成和维持中的重要作用,抗 VEGF 药物已成为 nARMD 临床治疗的一线选择^[13]。目前常用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗 (Ranibizumab)、阿柏西普 (Aflibercept) 和康柏西普 (Conbercept) 等。尽管多数患者在治疗后病情得到缓解,但复发仍无法避免,而频繁注射带来的不便及治疗费用降低了患者的依从性,从而导致疾病的进展与恶化^[14]。真实世界研究显示,接受 1 次或 1 次以上注射后自行中止治疗的患者达到 22%^[15]。因此,国内外学者仍在探索更多更优的 nARMD 治疗手段。

Brolucizumab 是一种最新的 VEGF 抑制剂,与前述药物相比具有分子体积小、组织穿透性强、药物浓度高、药效持久和注射间隔较长等优势。临床研究显示,Brolucizumab 对视网膜积液 (包括 IRF/SRF) 的改善具有显著作用。自 2019-10 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Brolucizumab (商品名 Beovu[®]) 用于治疗 nARMD 以来,在一些国家或地区逐步得到推广应用。

1 Brolucizumab 的分子结构及药理学特点

1.1 分子结构 Brolucizumab 是一种通过 DNA 重组技术,由大肠杆菌产生的人源化单克隆单链抗体片段 (scFv),对 VEGF-A 的 3 种主要亚型 (VEGF110、VEGF121、VEGF165) 均具有高度亲和力,并阻止它们与受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 之间的相互作用,从而抑制新生血管形成和降低血管的通透性,进而发挥治疗 nARMD 的作用^[16-18]。康柏西普和阿柏西普均是一种人 VEGFR-1 和 VEGFR-2 胞外区结合域与人免疫球蛋白 Fc 段重组形成的融合蛋白,它们主要通过 VEGF-A 及胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 结合发挥作用。雷珠单抗为人源化 IgG1 单克隆抗体片段,通过直接结合 VEGF-A 而抑制其活性 (表 1)。

1.2 摩尔剂量/浓度 Brolucizumab 是目前分子量最小 (26kDa) 的 VEGF 结合物,其分子量不到阿柏西普 (115kDa) 的 1/4,不到康柏西普 (143kDa) 的 1/5,约为雷珠单抗 (48kDa) 的 1/2。Brolucizumab 与 VEGF-A 以 2:1

的比例结合,0.05mL 的玻璃体腔注射量即可达到 6mg^[19],其摩尔浓度比阿柏西普、康柏西普和雷珠单抗分别高 12、66、22 倍 (表 1)。

1.3 组织穿透性及药代动力学 Brolucizumab 具有更小的分子量和更大的摩尔浓度,因此可更有效地穿透视网膜和脉络膜。在家兔实验中,Brolucizumab 在视网膜的暴露浓度是雷珠单抗的 2.2 倍,在视网膜色素上皮层/脉络膜的暴露浓度是雷珠单抗的 1.7 倍^[20]。玻璃体腔注射 1、6mg 剂量 Brolucizumab 后,在猕猴与家兔的研究中观察到的结果相似,Brolucizumab 在视网膜的暴露浓度是既往报道中雷珠单抗的 3.1 倍,同时二者在视网膜组织中的半衰期无明显差异^[20]。雷珠单抗在猴玻璃体内最大达峰时间为 6h,半衰期是 2.6d,阿柏西普在兔模型中的最大达峰时间为 24h,半衰期是 3.63d,康柏西普在兔玻璃体内最大峰值时间为 6~12h,半衰期是 3.7d,而 Brolucizumab 在猴视网膜中的达峰时间为 1~6h,半衰期是 2.4d^[21-25]。由于上述特性及 Fc 域缺失,Brolucizumab 全身清除迅速 (5.6 ± 1.5h),但视网膜暴露仍可维持在较高水平,因此其在降低全身不良风险的同时仍保持持久的治疗效果。在猕猴实验中,玻璃体腔注射 Brolucizumab (6mg) 后,最大血清浓度约为玻璃体浓度的 1/6000。同一动物模型关于雷珠单抗的研究中,玻璃体腔注射后血清浓度为玻璃体浓度的 1/1500^[25]。在猴模型中,Brolucizumab、雷珠单抗和阿柏西普在玻璃体腔内的平均半衰期分别为 56.8、62、53h^[26]。

2 Brolucizumab 注册临床研究

2.1 SEE 研究 SEE 研究 (NCT01304693) 是一项为期 6mo 的前瞻性、多中心、双盲、随机、上升单剂量的 I/II 期临床试验,其目的是评估 Brolucizumab 与雷珠单抗应用于 nARMD 的安全性和有效性。该研究在美国、欧洲、以色列和澳大利亚 51 个地区招募了 194 例 50 岁以上未经治疗且伴中央凹下 MNV (包括典型、轻微典型或隐匿型) 的 nARMD 患者。研究结果显示,相比雷珠单抗 0.5mg 组,Brolucizumab 6.0mg 组在 1、1.5、2mo 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 组间差异分别为 -1.99 (-4.87~0.89)、-4.05 (-7.10~1.00)、-2.08 (-5.13~0.96) 个字母,在玻璃体腔内注射 Brolucizumab 4.5、6.0mg 组,平均中心凹厚度 (central subfield thickness, CSFT) 分别多下降了 22.86 [90% 置信区间 (CI): -9.28~54.99]、19.40 (95% CI: -9.00~47.80) μm ,结果呈现非劣效性。该研究同时发现 Brolucizumab 4.5、6mg 组治疗间隔的中位数分别为 60、75d,而雷珠单抗组为 45d,提示 Brolucizumab 具有更长的作用时间。SEE 研究是首个 Brolucizumab 针对 nARMD 患者的研究。该研究表明 Brolucizumab 在降低 CSFT 获益非劣效于雷珠单抗,并且 Brolucizumab 比雷珠单抗注射间隔长 15~30d,表明其具有更持久的疗效。此外,SEE 研究结果为后续研究提供了有效剂量 (6mg) 的证据^[27]。

2.2 OSPREY 研究 (II 期) 在 SEE 研究结果的基础上,一项前瞻性、随机、双盲、多中心的 II 期临床试验 (OSPREY 研究, NCT01796964) 评估了 6.0mg/0.05mL Brolucizumab ($n=44$) 与 2.0mg/50 μL 阿柏西普 ($n=45$) 应用于 nARMD 的效果差异。该研究纳入 89 例年龄 50 岁以上、未经治疗的、BCVA 23~73 字母且伴有 IRF/SRF 的

表1 不同抗 VEGF 药物分子结构及应用剂量

药物	性质	分子量 (kDa)	临床剂量 (mg)	每剂相对分子数量	视网膜暴露浓度比值	视网膜暴露峰值时间(h)	玻璃体内半衰期(d)
阿柏西普	重组 VEGF-1/2-Fc 融合蛋白	97~115	2.0	1(参考)	-	24	3.63
康柏西普	重组 VEGF-1/2-Fc 融合蛋白	143	0.5	0.2	-	6~12	3.7
雷珠单抗	单克隆抗体片段	≤48	0.5	0.5~0.6	1(参考)	6	2.6
Brolucizumab	单链抗体片段(scFv)	26	6.0	11.2~13.3	2.2~3.1	1~6	2.4

nARMD 患者。研究结果显示,第 12wk 时 BCVA(主要疗效指标)改善程度在 Brolucizumab 与阿柏西普组呈非劣效(5.75 个字母 vs 6.89 个字母,治疗差异的 80%CI: -4.19~1.93 个字母);第 16wk 时 BCVA(次要疗效指标)改善程度在 Brolucizumab 与阿柏西普组呈非劣效(6.04 个字母 vs 6.62 个字母,治疗差异的 80%CI: -3.72~-2.56 个字母);第 12wk 时 Brolucizumab 组和阿柏西普组 CSFT 分别为 -196.6、-189.0 μ m,存在 SRF 的比例分别为 9.3%、20.9%,组间差异为 -11.6% (80%CI: -21.4%~-1.9%),存在 IRF 的比例均为 48.8%,组间差异为 0% (80%CI: -13.8%~13.8%);第 40wk 时 CSFT 分别为 -197.5、-178.3 μ m,存在 SRF 的比例分别为 14.6%、32.5%,组间差异为 -17.9% (80%CI: -29.7%~-6.0%),存在 IRF 的比例分别为 36.6%、40.0%,组间差异为 -3.4% (80%CI: -17.3%~10.4%)。OSPREY 研究表明,Brolucizumab 与阿柏西普在 BCVA 的改善上疗效相当,但 Brolucizumab 在视网膜积液改善方面较阿柏西普更好^[28]。上述两项早期临床研究为后续的 III 期临床研究的设计与开展奠定了基础。

2.3 HAWK & HARRIER 研究 (III 期) HAWK (NCT02307682) & HARRIER (NCT02434328) 研究是两项比较 Brolucizumab 和阿柏西普疗效和安全性的 大样本 III 期临床试验研究,设计为 96wk 的前瞻性、双盲、多中心研究,在北美洲、中美洲、南美洲、欧洲、亚洲、澳大利亚和日本等 408 个中心开展。HAWK 研究纳入未经治疗的 nARMD 患者,以 1:1:1 随机分配在 Brolucizumab 3mg 组 ($n=358$)、Brolucizumab 6mg 组 ($n=360$) 和阿柏西普 2mg 组 ($n=360$)。HARRIER 研究纳入未经治疗的 nARMD 患者,以 1:1 随机分配在 Brolucizumab 6mg 组 ($n=370$) 和阿柏西普 2mg 组 ($n=369$)。两项研究中所有患者均在 0、4、8wk 时接受负荷期注射,之后疾病稳定阶段,Brolucizumab 组每 12wk 治疗 1 次;若疾病处于活动状态,每 8wk 治疗 1 次。阿柏西普组在维持期每 8wk 给药 1 次。

两项研究均采用治疗后 48wk 与基线 BCVA 比较的变化值为主要疗效指标。结果表明两项研究均达到了主要终点,第 48wk 时 Brolucizumab 在改善视力方面疗效非劣效于阿柏西普,HAWK 研究中 Brolucizumab 3mg 组 BCVA 改善 5.6 \pm 0.79 个字母,6mg 组 BCVA 改善 5.9 \pm 0.78 个字母,阿柏西普 2mg 组 BCVA 改善 5.3 \pm 0.78 个字母。HARRIER 研究中 Brolucizumab 6mg 组 BCVA 改善 6.1 \pm 0.73 个字母,阿柏西普 2mg 组 BCVA 改善 6.6 \pm 0.73 个字母。值得指出的是,Brolucizumab 在疾病进展关键指标的次要终点方面表现出显著的优势。HAWK 研究在第 96wk 时 Brolucizumab 对 CSFT 的降低程度优于阿柏西普(3mg 组 179.7 μ m vs 148.8 μ m, $P=0.0021$; 6mg 组 174.8 μ m vs 148.7 μ m, $P=0.0115$)。HARRIER 研究显示同样的结果

(-197.7 μ m vs -155.1 μ m, $P<0.0001$)。在改善视网膜积液比例方面,两项试验中 Brolucizumab 组在第 16、48wk 存在 IRF/SRF 的患者比例明显更少,且这种差异维持到第 96wk。第 96wk 时,HAWK 研究中 Brolucizumab 3、6mg 组存在 IRF/SRF 的比例分别为 31%、24%,而在阿柏西普组为 37% (均 $P<0.05$)。同样,HARRIER 研究中 Brolucizumab 组为 24%,而阿柏西普组为 39% ($P<0.0001$)。此外,HAWK 研究中,Brolucizumab 3、6mg 组患者保持 12wk 用药间隔的比例分别为 80.5%、81.5%,而 HARRIER 研究中 Brolucizumab 6mg 组的患者比例为 75.4%。HAWK 和 HARRIER 研究结果显示,Brolucizumab 对视力改善为 BCVA 从基线分别增加了 6.8、7.6 个字母,与阿柏西普能力相当,但 Brolucizumab 具有更强的视网膜积液改善能力,即 Brolucizumab 治疗 nARMD 的有效性^[29-30]。同时,研究也证实了 Brolucizumab 12wk 给药间隔的可行性。

3 Brolucizumab 真实世界研究

自 2019 年被 FDA 批准上市后,Brolucizumab 在 nARMD 治疗领域得到广泛应用。已有 REBA 和 BREW 等研究关注其在真实世界的有效性和安全性^[31-33]。

REBA 研究^[31]是一项回顾性、观察性、多中心研究,共纳入 78 例高加索和南亚 nARMD 患者(105 眼),均接受 Brolucizumab 治疗并至少随访 9mo。该研究结果显示,初次接受 Brolucizumab 治疗的 nARMD 患眼 ($n=25$) 与其它治疗转换为 Brolucizumab 治疗的患眼 ($n=80$),平均随访 10.4mo 后其 BCVA 均显著改善,分别提升 11.9 \pm 3.9 ($P=0.011$)、10.4 \pm 4.8 个字母 ($P=0.014$)。

BREW 研究^[32]纳入美国 4 个中心前期已接受过一种或多种抗 VEGF 治疗的 nARMD 患者,在 2019-12/2020-02 期间接受至少 1 次玻璃体腔内注射 6mg Brolucizumab 治疗,且至少随访 4wk。该研究共纳入患者 42 例 42 眼,平均年龄 79.2 \pm 7.0 岁,女性占 57.2%,平均随访时间 7.2 \pm 3.6wk。结果显示,基线时平均 BCVA (LogMAR) 为 0.42 \pm 0.28,末次随访时为 0.36 \pm 0.29 ($P=0.33$);基线时平均 CSFT 为 314 \pm 94 μ m,末次随访后显著降至 263 \pm 51 μ m ($P=0.0027$);视网膜积液情况亦得到显著改善,基线时 19 眼(45.2%)存在 SRF,末次随访 7 眼(36.8%) SRF 完全消退,8 眼(42.1%)得到改善,4 眼(21.0%)持续无变化;基线时 38 眼(90.4%)存在 IRF,末次随访 15 眼(39.4%) IRF 完全消退,17 眼(44.7%)得到改善,6 眼持续无变化(15.7%)。

此外,Enrriquez 等^[33]在一项回顾性病例研究中分析了由美国 15 家眼科中心在 2019-10/2020-04 期间连续接受 Brolucizumab 治疗的案例。该研究共纳入患者 152 例 172 眼,其中 166 眼(96.5%)接受过其它治疗,109 眼(65.7%)

从其它抗 VEGF 药物治疗转至 Brolucizumab 治疗。在接受 Brolucizumab 治疗前,研究对象的 BCVA 为 64.1 ± 15.9 个字母,治疗结束时为 63.3 ± 17.2 个字母 ($P=0.65$);使用 Brolucizumab 之前 CSFT 为 $296.7 \pm 88.0 \mu\text{m}$,而治疗后得到显著改善,为 $269.8 \pm 66.5 \mu\text{m}$ ($P=0.003$)。

以上真实世界研究为 Brolucizumab 的临床应用积累了新的证据,即曾接受其它抗 VEGF 药物治疗的患者,转换为 Brolucizumab 治疗后仍可在视力和改善视网膜积液方面得到显著的获益。

4 Brolucizumab 的安全性

I 期临床研究中 Brolucizumab (4.5mg/6mg) 治疗的不良反应多为轻度,包括眼痛 (2.3%/8.5%) 和结膜出血 (6.4%/18.2%) 等^[27]。II 期临床研究中报道的眼部不良反应包括视力下降 (9.1%)、结膜出血 (11.4%)、玻璃体漂浮物 (11.4%) 和玻璃体后脱离 (6.8%)。非眼部不良反应主要是上呼吸道感染 (11.4%)^[28]。III 期临床研究中, HAWK 研究报道 Brolucizumab (3mg/6mg) 治疗后最常见的眼部不良反应为结膜出血 (10.9%/8.1%); HARRIER 研究报道的眼部不良反应主要为视力下降 (8.6%)^[29]。两项研究与眼内注射相关的不良反应为虹膜炎、葡萄膜炎、视网膜血管炎和玻璃体炎等,其中最常见的是虹膜炎和葡萄膜炎。在 HAWK 研究中,经 Brolucizumab (3mg/6mg) 治疗后虹膜炎的发生率为 0.8% 和 2.5%,葡萄膜炎的发生率为 1.7% 和 2.2%;在 HARRIER 研究中,经 Brolucizumab (6mg) 治疗后虹膜炎和葡萄膜炎发生率均小于 1%。在第 96wk,所有治疗组的非眼部相关不良反应发生率相似, HAWK 研究中,经 Brolucizumab 治疗 (3mg/6mg) 最常见的非眼部严重不良反应是肺炎 (2.0%/2.8%);在 HARRIER 研究中,经 Brolucizumab (6mg) 治疗最常见的非眼部相关严重不良反应为下肢骨折 (0.8%) 和晕厥 (0.8%)。而关于不良事件的原因,推测可能与药物剂量及注射频率有关。

由诺华公司支持的独立安全审查委员会 (Security Review Committee, SRC) 回顾分析了 III 期 HAWK/HARRIER 试验研究,指出 Brolucizumab 治疗后无菌性眼内炎 (intraocular inflammation, IOI) 的发生率最高可达 4.6% (眼内炎+血管炎, 3.3%; 眼内炎+血管炎+闭塞, 2.1%)^[34],这一比例略高于其它抗 VEGF 制剂 (0.3%~2.9%)^[33]。临床应用中也有少数患者发生视网膜血管炎和血管闭塞的报道^[35]。对此, Baumaal 等^[36]认为主要原因在于以上两项研究中,因药品监督管理活动中缺乏“视网膜血管炎”和“炎症性血管阻塞”名词,以上患者统一被纳入无菌性 IOI 的统计中。另有研究认为,前期存在的 IOI 和双眼同时注射可能是 Brolucizumab 注射后出现 IOI 的危险因素^[37]。Mukai 等^[38]研究显示高龄、女性和糖尿病也是注射后 IOI 的危险因素。另有研究显示, IOI 具有一定的自限性,部分病例在没有治疗的情况下可自行缓解^[33]。关于 IOI 发生机制,推断由于是 Brolucizumab 分子量小,在眼内暴露后表位可能不能被免疫系统所识别,其继发的眼内炎症可能系 III 型超敏反应所致。研究显示, 36%~52% 的患者在治疗初始即被发现体内有 Brolucizumab 抗体存在,对于首次接受 Brolucizumab 治疗的患者而言,血清中的 Brolucizumab 抗体可能与眼内炎症的发生相关^[39]。基

于上述研究,在应用 Brolucizumab 治疗并发眼内炎的患者时,早期识别这种因免疫原性反应而导致的炎症并及时进行糖皮质激素治疗至关重要,从而避免闭塞性视网膜血管炎导致不可逆视力丧失。总之,现有临床资料表明 Brolucizumab 具有较好的安全性,为临床治疗 nARMD 提供了新路径。

5 总结与展望

Brolucizumab 是一种新型抗 VEGF 药物,具有分子量小、单位体积内药物浓度高、视网膜脉络膜穿透性强和治疗间隔长等优势。前期开展的相关临床试验显示 Brolucizumab 基于疗效的持久性,采用 0、4、8wk 注射治疗后每 12wk 注射 1 次 (q12w),如有疾病活动则调整为每 8wk 注射 1 次 (q8w)。该治疗方案与阿柏西普等抗 VEGF 药物相比视力改善效果相当,但在改善 IRF/SRF 方面具有更好的作用。此外 Brolucizumab 较长的治疗间隔减少了治疗负担,提高了患者依从性。新近的糖尿病性黄斑水肿研究结果同样显示 Brolucizumab 较阿柏西普对积液具有更好的改善作用,同时给药间隔长达 12wk^[30]。尽管发生率较小且程度较轻, IOI 等不良事件的原因以及危险因素也需要引起关注。可以预计,随着 Brolucizumab 在多个国家的上市,将会有越来越多的实践和循证医学证据支持其在 nARMD 患者的临床应用。

参考文献

- 1 Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, et al. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 2020; 31(3): 215-221
- 2 周洁, 浦锦宝, 徐柏升. 康柏西普对比雷珠单抗治疗年龄相关性黄斑变性的 meta 分析. *中国现代应用药学* 2019; 36(14): 1819-1825
- 3 Ricci F, Bandello F, Navarra P, et al. Neovascular age-related macular degeneration: therapeutic management and new-upcoming approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): E8242
- 4 Apte RS. Reducing treatment burden in AMD. *Cell* 2020; 180(6): 1033
- 5 Jin GM, Ding XH, Xiao W, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in rural Southern China: the Yangxi Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(5): 625-630
- 6 孙子雯, 汤垚, 陈晨, 等. 年龄相关性黄斑变性的发病机制与抗氧化治疗. *国际眼科杂志* 2020; 20(3): 468-471
- 7 Meng XD, Zhou W, Sun ZY, et al. Prevalence and causes of bilateral visual impairment in rural areas of Tianjin, China - The Tianjin Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2021; 99(2): e136-e143
- 8 Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular morphology and visual acuity in the second year of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123(4): 865-875
- 9 Ohno-Matsui K, Ikuno Y, Lai TYY, et al. Diagnosis and treatment guideline for myopic choroidal neovascularization due to pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 92-106
- 10 Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020; 127(5): 616-636
- 11 Simader C, Ritter M, Bolz M, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121(6): 1237-1245
- 12 Stahl A. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(29-30): 513-520
- 13 Miller JW, le Couter J, Strauss EC, et al. Vascular endothelial growth

factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology* 2013; 120(1): 106-114

14 Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON; a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology* 2013; 120(11): 2292-2299

15 Obeid A, Gao XX, Ali FS, et al. Loss to follow-up among patients with neovascular age-related macular degeneration who received intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(11): 1251-1259

16 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(6): 788-792

17 Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019; 176(6): 1248-1264

18 Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMab optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2019; 11(5): e10666

19 Markham A. Brolicizumab: first approval. *Drugs* 2019; 79(18): 1997-2000

20 Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, et al. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20(15): 1879-1891

21 Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina* 2017; 37(10): 1847-1858

22 Li H, Lei N, Zhang M, et al. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit. *Exp Eye Res* 2012; 97(1): 154-159

23 From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke* 2018; 13(6): 612-632

24 Hooks L. Association for research in vision and ophthalmology (ARVO)—2010 annual meeting. for sight; the future of eye and vision research—part 2. *IDrugs* 2010; 13(7): 430-432

25 Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(2): 726-733

26 García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Pharmaceutics* 2019; 11(8): E365

27 Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-chain antibody

fragment VEGF inhibitor RTH258 for neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled study. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 1080-1089

28 Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolicizumab versus aflibercept in participants with neovascular age-related macular degeneration: a randomized trial. *Ophthalmology* 2017; 124(9): 1296-1304

29 Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128(1): 89-99

30 Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127(1): 72-84

31 Bilgic A, Kodjikian L, March de Ribot F, et al. Real-world experience with brolicizumab in wet age-related macular degeneration: the REBA study. *J Clin Med* 2021; 10(13): 2758

32 Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolicizumab—early real-world experience: brew study. *Eye (Lond)* 2021; 35(4): 1045-1047

33 Enríquez AB, Baumal CR, Crane AM, et al. Early experience with brolicizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139(4): 441-448

34 Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis, and retinal occlusion-related events with brolicizumab: post hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2021; 128(7): 1050-1059

35 Iyer PG, Peden MC, Suñer IJ, et al. Brolicizumab-related retinal vasculitis with exacerbation following ranibizumab retreatment: a clinicopathologic case study. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 20: 100989

36 Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L, et al. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolicizumab. *Ophthalmology* 2020; 127(10): 1345-1359

37 Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, et al. Safety Outcomes of Brolicizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Komodo Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol* 2022; 140(1): 20-28

38 Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolicizumab injection for age-related macular degeneration. *PLoS One* 2021; 16(12): e0259879

39 European Medicines Agency Assessment Report EMA/646256/2012 Committee for medicinal products for human use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beovu-epar-medicine-overview_en.pdf.