

## 治疗湿性年龄相关性黄斑变性新药——brolucizumab

张闪闪<sup>1</sup>, 谷潇雅<sup>2</sup>, 陈丽<sup>3</sup>, 徐硕<sup>1</sup>, 徐文峰<sup>1</sup>, 郭思瑞<sup>1</sup>, 金鹏飞<sup>1\*</sup>

1. 北京医院 药学部, 2. 眼科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 3. 联合参谋部警卫局 卫生保健处, 北京 100017

**【摘要】** Brolucizumab是一种新型抗血管内皮生长因子(VEGF)药物,能够通过抑制配体-受体的相互作用来阻断VEGF通路,从而抑制新生血管形成和内皮细胞的增殖,降低血管的通透性。2019年10月美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)的治疗。本文对brolucizumab作用机制、药物代谢动力学、临床评价及安全性等方面进行综述,旨在为其临床应用提供参考。

**【关键词】** brolucizumab; 血管内皮生长因子; 湿性年龄相关性黄斑变性

**【中图分类号】** R774.5

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)12-0023-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.005

### New drug for the treatment of wet age-related macular degeneration—brolucizumab

ZHANG Shan-shan<sup>1</sup>, GU Xiao-ya<sup>2</sup>, CHEN Li<sup>3</sup>, XU Shuo<sup>1</sup>, XU Wen-feng<sup>1</sup>, GUO Si-rui<sup>1</sup>, JIN Peng-fei<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Beijing 100017, China

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是65岁以上老年人致盲和视力损害的主要原因之一,根据其病理改变主要分为干性(非新生血管性、非渗出性)和湿性(新生血管性、渗出性)2种类型<sup>[1]</sup>。湿性年龄相关性黄斑变性(wet age-related macular degeneration, wAMD)的主要特征是脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)异常生长和液体渗漏<sup>[2]</sup>。其发病机制复杂,现有研究<sup>[3]</sup>表明,VEGF的过度表达在这些新生血管的发生和维持中发挥重要作用,因此抗VEGF治疗成为目前治疗wAMD的首选方案。临床常用的抗VEGF药物为雷珠单抗、阿柏西普及康柏西普等眼部注射用生物制剂,对CNV的生长均具有抑制作用,在血管源性眼病领域疗效显著<sup>[4-6]</sup>。但已知的抗VEGF药物普遍存在价格昂贵、作用时间短及注射次数频繁等问题,明显增加了患者的治疗负担,成为放弃治疗的主要

原因<sup>[7]</sup>。

Brolucizumab(商品名为Beovu)是由诺华制药研发的新型抗VEGF药物,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2019年10月批准其用于wAMD的治疗<sup>[8]</sup>。Brolucizumab是一种人源单链抗体片段(scFv),通过抑制配体-受体的相互作用来阻断VEGF通路,从而抑制新生血管形成与内皮细胞的增殖,降低血管的通透性。与同类治疗药物相比,其具有分子体积小、组织穿透性强、药物浓度高、注射剂量小、药效持久及注射间隔长等优点。本文对brolucizumab作用机制、药物代谢动力学、临床评价及安全性等方面进行综述,旨在为其临床应用提供参考。

### 1 作用机制

VEGF是一种由二硫键相连的同源二聚体的糖蛋

\*通信作者:金鹏飞, E-mail: j790101@163.com

白,广泛分布于人体的脑、眼、肾、肝等组织器官,其中眼部的视网膜周细胞、内皮细胞、色素上皮细胞、神经节细胞等均可表达 VEGF,对眼部血管完整性的维持发挥着重要作用。其分子家族包括5个成员,分别为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 及胎盘生长因子,其中 VEGF-A 最具活性,并与新生血管生成及血管通透性的增强关系密切<sup>[9-10]</sup>。

Brolucizumab 是一种人源化单链抗体片段(scFv),其创新性的小分子结构(26kda)对所有 VEGF-A 亚型均具有高度的亲和力<sup>[11-12]</sup>,能够结合并抑制 VEGF-A 的3种主要亚型(VEGF110、VEGF121、VEGF165),阻止其与受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 之间的相互作用,从而抑制新生血管形成与内皮细胞的增殖,降低血管的通透性<sup>[13]</sup>。

## 2 药物代谢动力学<sup>[8]</sup>

对25例AMD患者单次玻璃体腔内注射给药 brolucizumab 6 mg,24 h后血清游离药物的平均最大血药浓度为49 ng/mL(范围:9~548 ng/mL)。重复给药后约4周,其浓度接近或小于定量下限(0.5 ng/mL),且在大多数患者血清中未见蓄积。Brolucizumab 单次玻璃体腔内注射给药后,消除半衰期为(4.4±2.0)d。Brolucizumab 代谢途径尚未确定,游离的药物可能通过蛋白水解方式进行代谢;其排泄途径尚未确定,游离的药物可能经过靶标介导的处置和(或)被动性的被肾脏排泄。年龄(50岁及以上)、性别、轻至中度肾功能不全对 brolucizumab 的药代动力学无影响。严重肾功能不全或任何程度的肝功能不全对其药代动力学的影响尚不清楚。由于玻璃体腔内注射给药途径不能预期其血清药物暴露量是否会显著增加,因此无需根据肾功能或肝功能损伤程度调整给药剂量。

## 3 临床疗效<sup>[14]</sup>

HAWK 和 HARRIER 研究是2项为期96周的前瞻性、随机、双盲、多中心研究,共纳入全球近400个中心的1800多名患者,是首批也是仅有的针对wAMD患者的全球头对头前瞻性试验。患者被随机分配至治疗组(HAWK 研究设置3和6 mg 治疗组,HARRIER

研究仅设置6 mg 治疗组,下文仅对推荐剂量的6 mg 组数据进行分析)或对照组(2 mg 阿柏西普)接受玻璃体腔内注射给药,在负荷期各组分别于第0、4、8周给药1次,随后由医师根据患者的视力情况和(或)解剖学结果将治疗组给药频率调整为每8周或每12周1次,对照组给药频率调整为每8周1次,直至试验结束。治疗期间采用ETDRS 视力表定期测定患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA),在第16周时对病灶的活动性进行评估,此后运用光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)定期监测患者的视网膜积液情况。

在 HAWK 研究中,第16周时,6 mg 治疗组与对照组活动性病灶的比例分别为24.0%和34.5%( $P=0.001$ ),黄斑中心凹视网膜厚度分别降低161.4和133.6  $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ ),存在视网膜积液的患者比例分别为33.9%和52.2%( $P<0.001$ )。第48周时,6 mg 治疗组与对照组的BCVA较基线分别提高6.6和6.8个字母( $P<0.001$ ),视力提高 $\geq 15$ 个字母的患者所占比例分别为33.6%和25.4%,黄斑中心凹视网膜厚度分别降低172.8和143.7  $\mu\text{m}$ ( $P=0.001$ ),存在视网膜积液的患者比例分别为31.2%和44.6%( $P<0.001$ ),此时6 mg 治疗组仍有超过半数(55.6%)的患者保持每12周注射1次,其余患者每8周注射1次。

在 HARRIER 研究中,第16周时,6 mg 治疗组与对照组活动性病灶的比例分别为22.7%和32.2%( $P=0.002$ ),黄斑中心凹视网膜厚度分别降低174.4和134.2  $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ ),存在视网膜积液的患者比例分别为29.4%和45.1%( $P<0.001$ )。第48周时,6 mg 治疗组与对照组的BCVA较基线分别提高6.9和7.6个字母( $P<0.001$ ),视力提高 $\geq 15$ 个字母的患者所占比例分别为29.3%和29.9%,黄斑中心凹视网膜厚度分别降低193.8和143.9  $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ ),存在视网膜积液的患者比例分别为25.8%和43.9%( $P<0.001$ ),此时6 mg 治疗组仍有51.0%的患者保持每12周注射1次。

## 4 安全性

在上述 HAWK 研究和 HARRIER 研究中,6 mg 治疗组与对照组中常见的不良反应( $\geq 1\%$ )为视物模糊

(10% vs. 11%)、白内障(7% vs. 11%)、结膜下出血(6% vs. 7%)、玻璃体漂浮物(5% vs. 3%)、眼痛(5% vs. 6%)、眼内炎症(4% vs. 1%)、眼内压增高(4% vs. 5%)、视网膜出血(4% vs. 3%)、玻璃体后脱离(4% vs. 3%)、结膜炎(3% vs. 2%)、视网膜色素上皮撕裂(3% vs. 1%)、角膜擦伤(2% vs. 2%)、超敏反应(2% vs. 1%)、点状角膜炎(1% vs. 2%)、视网膜撕裂(1% vs. 1%)、眼内炎(1% vs. <1%)、失明(1% vs. <1%)、视网膜动脉阻塞(1% vs. <1%)、视网膜脱离(1% vs. <1%)、结膜充血(1% vs. 1%)、泪液增加(1% vs. 1%)、眼部感觉异常(1% vs. 2%)及视网膜色素上皮脱离(1% vs. <1%)<sup>[8]</sup>。

上述2项研究中,第48周时6 mg治疗组与对照组中视力下降≥15个字母的患者比例(HAWK研究:6.4% vs. 5.5%;HARRIER研究:3.8% vs. 4.8%)、非眼部动脉栓塞事件(HAWK研究:1.7% vs. 2.8%;HARRIER研究:1.6% vs. 2.2%)和死亡发生率(HAWK研究:1.1% vs. 1.7%;HARRIER研究:0.8% vs. 1.1%)均相似。6 mg治疗组和对照组眼部严重不良反应的总发生率均很低(HAWK研究:3.1% vs. 0.8%;HARRIER研究:2.4% vs. 1.1%),且眼部各种严重不良反应的发生率均<1%。但在HAWK研究中观察到6 mg治疗组与对照组眼内炎严重不良反应的失衡现象(0.6% vs. 0%),且在2项研究中均观察到6 mg治疗组与对照组葡萄膜炎严重不良反应的失衡现象(HAWK研究:0.6% vs. 0%;HARRIER研究:0.8% vs. 0%),但报告的病例数均比较少<sup>[14]</sup>。

## 5 用法用量

Brolucizumab为单剂量玻璃小瓶包装,仅用于经玻璃体腔内注射给药。注射液为无菌,无防腐剂,澄清至微乳白色,无色至微棕黄色溶液,浓度为120 mg/mL,辅料为聚山梨酯、柠檬酸钠、蔗糖和注射用水等,pH约为7.2。Brolucizumab应在有资质的医院内和眼科医师中使用。医院应具备该类疾病诊断和治疗所需的仪器设备和条件,眼科医师应具备wAMD的诊断能力和丰富的玻璃体腔内注射经验<sup>[15]</sup>。推荐剂量为6 mg(即0.05 mL的注射量),在初始3个月每月(25~31 d)玻璃体腔内注射给药1次,之后每8~12周给药

1次。Brolucizumab应于2℃~8℃避光保存,不得冷冻。未开启的注射液在室温下(20℃~25℃)最多保存24 h。

## 6 特殊人群用药

### 6.1 妊娠期妇女

目前尚无妊娠期妇女使用brolucizumab的数据。动物研究<sup>[8]</sup>表明,抗VEGF药物会导致畸形、胚胎-胎儿吸收和胎儿体重下降,使用brolucizumab可能对人类胚胎-胎儿发育构成风险,故不得用于妊娠妇女,只有当预期利益超过药物对胎儿的潜在风险时才可以考虑使用。

### 6.2 哺乳期妇女

尚无哺乳期妇女使用brolucizumab的相关信息。作为预防措施,建议患者在使用本品治疗期间以及在治疗的最后1剂后至少1个月内不应哺乳。

### 6.3 育龄期女性

对育龄期女性尚未进行brolucizumab相关研究。动物研究<sup>[8]</sup>表明,抗VEGF药物会影响卵泡发育、黄体功能和生育能力,故本品可能会对人类的生殖能力产生影响。育龄期女性应在治疗期内采取有效的避孕措施。

### 6.4 儿童

尚未确定本品在儿童中的有效性和安全性。

### 6.5 老年人

在已开展的临床研究<sup>[14]</sup>中,90%(978/1089)接受brolucizumab治疗患者的年龄在65岁及以上,60%(648/1089)患者的年龄在75岁及以上。结果显示,随着年龄的增长,本品的安全性或有效性未出现明显差异。故65岁及以上患者无需调整剂量方案。

## 7 禁忌及注意事项

### 7.1 禁忌

①眼或眼周感染;②活动性眼内炎症;③超敏反应:对brolucizumab或本品辅料过敏者禁用,过敏反应的表现可能为荨麻疹、皮疹、瘙痒、红斑或严重的眼内炎症。

### 7.2 注意事项

**7.2.1 眼内炎和视网膜脱离** 玻璃体腔内注射与眼



内感染、眼内炎和视网膜脱离等疾病的发生有关。Brolucizumab必须在合格的无菌注射技术条件下给药并在注射后1周内监测患者情况,一旦出现相关症状应立即报告医师并采取适当的治疗。

**7.2.2 眼压升高** 注射brolucizumab后30 min内可能观测到眼压升高现象。因此必须同时监测眼内压和视神经乳头的血流灌注情况,必要时采取适当治疗措施。

**7.2.3 动脉血栓栓塞事件** 尽管在brolucizumab的临床试验阶段观测到发生动脉血栓栓塞事件的概率很低,但同类药物的临床试验<sup>[16]</sup>结果显示,接受抗VEGF药物玻璃体内注射治疗后,存在发生动脉血栓栓塞事件的风险。

## 8 小结

Brolucizumab是一种新型抗VEGF药物,能够通过抑制配体-受体的相互作用来阻断VEGF通路,从而抑制新生血管形成和内皮细胞的增殖,降低血管的通透性。与同类治疗药物相比较,其具有分子体积小、组织穿透性强、药物浓度高、注射剂量小、药效持久及注射间隔长等优点。临床研究证明,brolucizumab在改善视力方面的疗效非劣于其他同类药物,在减少视网膜积液方面优势明显,且具有良好的耐受性与安全性。该药的上市将为wAMD患者的治疗带来新的希望。

### 【参考文献】

- [1] Antonia M J, Norbert B. The treatment of wet age-related macular degeneration[J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106(18): 312-317.
- [2] Arup D, Paul G M. Retinal and choroidal angiogenesis: patho-

physiology and strategies for inhibition [J]. 2003, 22 (6): 721-748.

- [3] Qazi Y, Maddula S, Ambati B K. Mediators of ocular angiogenesis[J]. J genet, 2009, 88(4): 495-515.
- [4] 张勇进. 抗血管内皮生长因子治疗湿性年龄相关性黄斑变性[J]. 中国耳鼻喉科杂志, 2018, 2:85-92.
- [5] 丁振强,何守志. Ranibizumab治疗湿性AMD的相关研究[J]. 国际眼科杂志, 2007, 5:1396-1399.
- [6] 李晓峰. 康柏西普玻璃体腔注射治疗视网膜分支静脉阻塞性黄斑水肿的临床疗效观察[D]. 江苏:南京医科大学, 2018.
- [7] 徐欢,葛琳,周美玲,等. 湿性年龄相关性黄斑变性的新药研发进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 23:2818-2824.
- [8] FDA. Brolucizumab [EB/OL]. (2019-10-07) [2019-12-15]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761125s000lbl.pdf).
- [9] Apte R S, Chen D S, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176 (6):1248-1264.
- [10] Regula J T, Peter L V L, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases[J]. Embo Molecular Med, 2016, 8(11): 1265-1288.
- [11] 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[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(6):788-792.
- [12] Tietz J, Spohn G, Schmid G, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor a for the treatment of retinal disorders[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(7): 1501.
- [13] Markham A. Brolucizumab: first approval [J]. Drugs, 2019, 79(18): 1997-2000.
- [14] Dugel P U, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmol, 2020, 127(1): 72-84.
- [15] 王晓然,白赫楠,毕燃. 玻璃体注射雷珠单抗治疗湿性老年性黄斑变性的临床效果分析[J]. 系统医学, 2017, 6:16-18.
- [16] Costagliola C, Agnifili L, Arcidiacono B, et al. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration[J]. Expert Opin Biol Ther, 2012, 12(10): 1299-1313.

收稿日期:2020-06-15

本文编辑:任洁