

新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性与糖尿病性黄斑水肿的治疗药物——法瑞西单抗

白嘎力^{1,2}, 张姣^{1,2}, 文睿婷^{1*}

1. 北京大学人民医院 药学部, 北京 100044; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】法瑞西单抗是一种双特异性抗体,可特异性抑制血管内皮生长因子-A(VEGF-A)和血管生成素-2(Ang-2),通过双途径作用提高疗效并延长给药间隔,用于治疗新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性(nAMD)和糖尿病性黄斑水肿(DME)。法瑞西单抗于2022年1月28日在美国获批,随后在日本、英国、加拿大等国家获批上市。本文对法瑞西单抗的药理作用、药动学特点、临床疗效和安全性等进行综述,旨在为临床应用提供参考。

【关键词】法瑞西单抗;年龄相关性黄斑变性;糖尿病性黄斑水肿

【中图分类号】R988.1

【文献标识码】A

【文章编号】1672-3384(2023)04-0011-05

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2023.04.003

A therapeutic drug for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration and diabetic macular edema: faricimab

BAI Ga-li^{1,2}, ZHANG Jiao^{1,2}, WEN Rui-ting^{1*}

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

【Abstract】Faricimab is a bispecific antibody that specifically inhibits vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and angiopoietin-2 (Ang-2) which can enhance efficacy and extend the administration interval. It is used to treat neovascular (wet) age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME). Faricimab was approved in the United States on January 28, 2022, and was subsequently approved in Japan, the United Kingdom and Canada. This article provides an overview of the pharmacological mechanism, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy and safety of faricimab to provide reference for its clinical application.

【Key words】faricimab; age-related macular degeneration; diabetic macular edema

脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)是来自脉络膜毛细血管的增殖血管,多发于黄斑视网膜神经上皮,是新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性[neovascular(wet) age-related macular degeneration, nAMD]的主要表现。nAMD发病过程常合并黄斑区出血、渗出及纤维化等,严重损害患者视力^[1]。同时,CNV容易破裂,导致液体渗出与局部水肿^[2],是糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular ede-

ma, DME)的重要病理改变。DME由于持续高血糖引起氧化应激以及促血管生成因子积聚,导致CNV的形成与血-视网膜屏障破坏,进而引起黄斑水肿,是糖尿病患者视力丧失的最常见原因^[3]。

研究表明,促血管生成因子的异常增高是CNV形成的关键因素^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管生成素(angiopoietin, Ang)是目前已知的两大类促血管生成因子。

*通信作者:文睿婷,博士,副主任药师,研究方向:医院药学。E-mail: tzuwxm@bjmu.edu.cn

VEGF家族包括VEGF-A/B/C/D/E和胎盘生长因子等,其中VEGF-A在血管形成过程起到主要调控作用。玻璃体内抗VEGF-A治疗nAMD和DME可显著改善视力^[5],但该疗法存在诸多局限,如部分患者反应不敏感^[6-7],长期抗VEGF治疗可能加剧患者视网膜脉络膜缺氧及氧化应激^[8],频繁监测和注射(每4~8周1次)可能引起治疗依从性差等^[9-11]。

Ang家族是继VEGF后发现的另一类特异性作用于血管内皮的调节因子。目前已知的Ang家族包括Ang-1、Ang-2、Ang-3和Ang-4。研究表明,眼部新生血管性疾病患者房水中Ang-2水平升高,且与疾病严重程度相关,在新生血管形成过程发挥重要作用^[12-15]。使用小鼠CNV模型进行的研究表明,与单纯抗VEGF-A治疗相比,对VEGF-A和Ang-2共同抑制的疗效更加显著^[16]。基于这一原理,Roche/Genentech研发了VEGF-A和Ang-2的双特异性抗体,即法瑞西单抗(faricimab-svoa; Vabysmo™)^[17]。该药于2022年1月28日在美国首次获批,随后在日本、英国、加拿大等国家陆续上市,在我国尚未获批上市。法瑞西单抗是目前唯一一款可以采用灵活给药周期且同时用于nAMD和DME的眼科注射用药。本文对法瑞西单抗的药理作用、药动学特点、临床疗效和安全性等进行综述,旨在为临床应用提供参考。

1 药理作用

研究表明,Ang-2与VEGF-A的共同表达可加速CNV形成。一方面,Ang-2竞争性抑制Ang-1/Tie2通路,破坏血管内皮细胞与周细胞的相互作用,使内皮细胞回归激活状态,同时吸引VEGF等血管生成因子进一步向内皮细胞聚集,引起内皮细胞出芽生长、新生血管形成与血管渗出^[18];另一方面,与Ang-1的稳定表达不同,Ang-2是诱导性表达,VEGF可刺激Weibel Palade小体分泌Ang-2,从而降低血管稳定性,最终导致CNV的形成^[19]。小鼠CNV模型研究表明,虽然抗Ang-2和抗VEGF-A/Ang-2治疗均可减少CNV数和血管渗出,但抗VEGF-A/Ang-2联合治疗的效果更加显著^[16]。

法瑞西单抗是一种人源化双特异性IgG1抗体,可特异性结合并抑制VEGF-A和Ang-2,通过双途径

抑制内皮细胞增殖、新生血管形成和血管通透性,从而提高血管稳定性。在nAMD或DME患者的临床试验中,使用法瑞西单抗治疗后黄斑区视网膜厚度较基线水平明显降低^[20-21]。

2 药动学

玻璃体内给药后,在0.5~3.0 mg剂量范围内,法瑞西单抗的血药浓度与给药剂量成正比增加^[22]。给药后约2 d达血浆峰浓度。nAMD和DME患者血浆中,游离法瑞西单抗(未与VEGF-A和Ang-2结合)的平均 C_{max} 分别为 $(0.23 \pm 0.07) \mu\text{g/mL}$ 和 $(0.22 \pm 0.07) \mu\text{g/mL}$ 。玻璃体内每8周1次给药后,平均血浆游离谷浓度为 $0.002 \sim 0.003 \mu\text{g/mL}$ 。重复玻璃体内注射后,在血浆和玻璃体中均未观察到法瑞西单抗的蓄积。该药的具体代谢途径尚未明确,可能与内源性IgG相同的途径在溶酶体中分解代谢为小分子肽和氨基酸。法瑞西单抗的 $t_{1/2}$ 约为7.5 d,根据Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率为 $15 \sim 89 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时,其药动学无显著改变。严重肾损伤或不同程度肝损伤的法瑞西单抗药动学尚不明确^[23]。

3 临床疗效评价

3.1 新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性

2项(TENAYA和LUCERNE)在多个国家进行的随机对照Ⅲ期临床试验采用相同试验设计,以年龄 ≥ 50 岁的nAMD患者为受试对象,评估法瑞西单抗对nAMD的治疗效果,疗效指标为40周、44周和48周最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)的平均变化(根据早期治疗糖尿病视网膜病变研究图表测量)^[21]。在TENAYA($n=671$,女性占比为59.9%,平均年龄为76.3岁)和LUCERNE($n=658$,女性占比为59.4%,平均年龄为75.5岁)试验中,患者以1:1的比例随机接受玻璃体内法瑞西单抗或抗VEGF药物阿柏西普治疗。每例患者筛查时BCVA评分较差的一只眼被指定为研究眼。法瑞西单抗组患者接受法瑞西单抗6 mg每4周4次注射(负荷),随后以6 mg每8周1次、每12周1次或每16周1次给药,具体给药间隔基于第20周和第24周病情评估(使用光学相干断层扫描和视力评估)。阿柏西普组患者接受阿柏

西普 2 mg 每 4 周 3 次注射(负荷),随后以 2 mg 每 8 周 1 次给药。在第 48 周,法瑞西单抗组 22% 的患者注射剂量为 6 mg 每 8 周 1 次,33% 的患者注射剂量为 6 mg 每 12 周 1 次,45% 的患者注射剂量为 6 mg 每 16 周 1 次。结果显示,在 TENAYA 试验中,法瑞西单抗组和阿柏西普组患者 BCVA 评分的调整平均数变化分别为 +5.8 和 +5.1 个字母[治疗差异为 +0.7 个字母(95%CI: -1.1~2.5)],在 LUCERNE 试验中分别为 +6.6 和 +6.6 个字母[治疗差异为 0 个字母(95%CI: -1.7~1.8)]。研究表明,从剂量为 6 mg 每 8 周 1 次到每 16 周 1 次给药周期法瑞西单抗的疗效不劣于剂量为 2 mg 每 8 周 1 次给药周期的阿柏西普(非劣效性定义为治疗差异 95%CI 下限 \geq -4 个字母)。

为期 52 周的随机双盲 II 期试验(STAIRWAY)结果显示,剂量为 6 mg 每 12 周 1 次或剂量为 6 mg 每 16 周 1 次法瑞西单抗治疗与剂量为 0.5 mg 每 4 周 1 次抗 VEGF 药物雷尼珠单抗治疗对视力恢复和解剖学改善程度相当^[24]。将患者随机分为法瑞西单抗 6 mg 每 12 周 1 次治疗组($n=29$)、法瑞西单抗 6 mg 每 16 周 1 次治疗组($n=31$)和雷尼珠单抗 0.5 mg 每 4 周 1 次治疗组($n=16$)。第 40 周 BCVA 评分的调整平均数变化分别为 +9.3、+12.5 和 +11.4 个字母。此外,早期的一项为期 36 周的随机对照 II 期试验(AVENUE)评估了接受抗 VEGF 治疗对 263 例 nAMD 患者的疗效^[25],虽然证明了法瑞西单抗对总体视力和解剖学的改善效果,但并未得出其在 BCVA 评分方面优于雷尼珠单抗的结论。

3.2 糖尿病性黄斑水肿

2 项为期 2 年的多国、随机对照 III 期临床试验(YOSEMITE 和 RHINE)采用相同的设计,以成年(年龄 ≥ 18 岁)DME 患者作为受试对象评估法瑞西单抗对 DME 的治疗效果^[20]。YOSEMITE 试验($n=940$,女性占比为 40.2%,平均年龄为 62.2 岁)和 RHINE 试验($n=951$,女性占比为 39.1%,平均年龄为 62.2 岁)纳入的患者随机(1:1:1)分为 3 组,法瑞西单抗每 8 周 1 次治疗组的患者接受法瑞西单抗 6 mg 每 4 周 6 次注射(负荷),随后以 6 mg 每 8 周 1 次治疗至 96 周;法瑞西单抗个性化治疗间隔(personalised treatment interval, PTI)组的患者接受法瑞西单抗 6 mg 每 4 周至少 4 次注射(负荷),直至中央视网膜厚度(central sub-field thickness, CST) $<325 \mu\text{m}$,随后根据 CST 和视力

评估调整剂量为 6 mg 每 4 周 1 次、每 8 周 1 次、每 12 周 1 次或每 16 周 1 次治疗至 96 周。阿柏西普治疗组的患者接受阿柏西普 2 mg 每 4 周 5 次注射(负荷),随后以 2 mg 每 8 周 1 次治疗至 96 周。在 YOSEMITE 试验中,法瑞西单抗每 8 周 1 次治疗组、法瑞西单抗 PTI 治疗组和阿柏西普治疗组中 BCVA 评分的调整平均数变化分别为 +10.7、+11.6 和 +10.9 个字母[与阿柏西普治疗差异为 -0.2 个字母(97.52%CI: -2.0~1.6)和 +0.7 个字母(97.52%CI: -1.1~2.5)];在 RHINE 试验中,BCVA 评分的调整平均数变化分别为 +11.8、+10.8 和 +10.3 个字母[与阿柏西普治疗差异为 +1.5 个字母(97.52%CI: -0.1~3.2)和 +0.5 个字母(97.52%CI: -1.1~2.1)]。根据 BCVA 评分在第 48、52 和 56 周的平均变化,最终得出法瑞西单抗 6 mg 每 8 周 1 次治疗组和法瑞西单抗 6 mg/PTI 治疗组疗效均不劣于阿柏西普 2 mg 每 8 周 1 次治疗组(非劣效性定义为治疗差异 97.52%CI 下限 \geq -4 个字母)。

4 安全性评价

在 nAMD 或 DME 患者的临床试验中,玻璃体内法瑞西单抗治疗通常耐受性良好,其不良事件发生率和安全性与阿柏西普相当^[20-21]。在 TENAYA、LUCERNE、YOSEMITE 和 RHINE III 期试验的安全性分析中,法瑞西单抗最常见的不良反应是结膜出血(发生率为 7%)^[23]。发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应有玻璃体飞蚊症、眼内压升高、视网膜色素上皮撕裂、眼痛、眼内炎症、眼刺激、眼部不适和玻璃体积血等^[23]。III 期临床试验中,在治疗的第 1 年内,相似比例的法瑞西单抗和阿柏西普受试者经历了 1 次或多次眼部不良事件(TENYANA/LUCERNE 试验中分别为 38% 和 37%^[21],YOSEMITE/RHINE 试验中分别为 36% 和 34%^[20])。在相应组别中,2.0% 和 1.2% 与 1.3% 和 0.6% 的患者出现了眼内炎症^[20-21]。

在玻璃体内使用 VEGF 抑制剂后,存在动脉血栓栓塞(arterial thromboembolic events, ATE)的潜在风险^[23]。在治疗的第 1 年,法瑞西单抗治疗组和阿柏西普治疗组 ATE 发生率相似(TENYANA/LUCERNE 试验中分别为 1.1% 和 0.9%^[21],YOSEMITE/RHINE 试验中分别为 2.0% 和 2.2%^[20])。

5 用法与用量

5.1 新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性

法瑞西单抗的前4次治疗中推荐剂量为6 mg 每4周1次,通过玻璃体内注射给药,随后在8周和12周后进行光学相干断层扫描和视力评估,决定在以下3种给药间隔下通过玻璃体内注射给予6 mg 剂量:①第28周和第44周;②第24、36和48周;③第20、28、36和44周。虽然与每8周给药1次相比,大多数患者每4周给药1次的给药方式并未表现出更好的疗效,但一些患者在前4次给药后可能需要调整为每4周给药1次。同时应定期对患者病情进行评估^[23]。

5.2 糖尿病性黄斑水肿

主要有两种给药方案:①6 mg 每4周1次至少4次,如水肿消退,随后根据CST和视力评估调整给药间隔治疗直至52周;②前6次剂量为6 mg 每4周1次,后续28周剂量调整为6 mg 每8周1次。虽然与每8周给药1次相比,大多数患者每4周给药1次的给药方式并未表现出更好的疗效,但部分患者在前4次给药后需要调整为每4周给药1次。同时应定期对患者病情进行评估^[23]。

6 特殊人群中的应用

①老年人群:在TENAYA、LUCERNE、YOSEMITE及RHINE 4项临床试验中接受法瑞西单抗治疗的患者中,约60%的年龄≥65岁。在这些研究中,随着患者年龄的增长,法瑞西单抗的疗效和安全性没有显著

差异。65岁及以上年龄的患者无需调整给药剂量。②儿科:法瑞西单抗在儿科患者中的安全性和有效性尚未明确。③妇产科:法瑞西单抗不得用于妊娠期妇女,除非潜在的获益超过对胎儿的潜在风险。对于育龄期妇女而言,在初次给药前、治疗期间以及末次玻璃体内注射法瑞西单抗后至少3个月内建议使用有效的避孕方式^[23]。

7 禁忌证

眼部或眼周感染,活动性眼内炎症及对活性成分法瑞西单抗或本品中任一辅料过敏的患者禁用法瑞西单抗^[23]。

8 药物研究最新进展

法瑞西单抗相关重要临床研究,见表1。上述提及的TENAYA、LUCERNE、YOSEMITE及RHINE试验均已完成。完成TENAYA或LUCERNE试验的患者后续可进入开放标签Ⅲ期AVONELLE-X试验中,该试验旨在评估在PTI方案下给药的法瑞西单抗对nAMD患者的长期安全性和耐受性。此外,后续将在东亚启动一项开放标签、单臂Ⅲb/Ⅳ期试验(SALWEEN),以研究法瑞西单抗治疗息肉状脉络膜血管病的安全性和有效性。

一项针对已完成YOSEMITE或RHINE试验患者的开放标签Ⅲ期研究(RHONE-X)正在进行,拟评估在PTI方案下给药的法瑞西单抗对DME患者的长期安全性和耐受性。与此同时,正在进行2项随机、双

表1 法瑞西单抗相关重要临床研究

临床试验序列号	试验名称	研究阶段	适应证	地点	状态
NCT03823287	TENAYA	Ⅲ期	nAMD	多国家	完成
NCT03823300	LUCERNE	Ⅲ期	nAMD	多国家	完成
NCT03622580	YOSEMITE	Ⅲ期	DME	多国家	完成
NCT03622593	RHINE	Ⅲ期	DME	多国家	完成
NCT03038880	STAIRWAY	Ⅱ期	nAMD	美国	完成
NCT04432831	RHONE-X	Ⅲ期	DME	多国家	正在进行
NCT05224102	ELEVATUM	Ⅳ期	DME	美国	正在招募
NCT04740905	BALATON	Ⅲ期	视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿	多国家	正在进行
NCT04740931	COMINO	Ⅲ期	视网膜分支静脉阻塞继发黄斑水肿	多国家	正在进行
NCT02484690	AVENUE	Ⅱ期	nAMD	美国	完成
NCT04777201	AVONELLE-X	Ⅲ期	nAMD	多国家	正在进行

注:nAMD表示新生血管性(湿性)年龄相关性黄斑变性;DME表示糖尿病性黄斑水肿

盲、活性对照的Ⅲ期临床试验拟评估法瑞西单抗治疗继发于视网膜分支静脉阻塞(BALATON试验)和继发于视网膜中央或半侧视网膜静脉阻塞(COMINO试验)的黄斑水肿患者的疗效、安全性和药动学。

综上所述,法瑞西单抗是FDA批准的首款也是唯一一款可采用灵活给药周期且同时用于nAMD和DME的眼科注射用药。该药特异性抑制VEGF-A和Ang-2,通过双途径作用提高疗效并延长给药间隔,为nAMD和DME的治疗提供新选择。现有临床试验数据显示,法瑞西单抗在灵活给药周期的前提下对nAMD和DME的疗效不劣于阿柏西普。然而,目前还缺乏长期、大规模的临床试验考察其远期疗效和安全性。在今后的临床试验及上市后评价中,应考虑长期监测眼部不良反应、ATE的潜在风险等问题,从而为法瑞西单抗的临床评价提供更全面、充分的数据支持。

【参考文献】

- [1] Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. Age-related macular degeneration[J]. Rom J Ophthalmol, 2015, 59(2): 74-77.
- [2] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 63: 20-68.
- [3] Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema[J]. Dev Ophthalmol, 2017, 58: 102-138.
- [4] 张良. 抗血管内皮生长因子的眼科应用[J]. 循证医学, 2016, 16(4): 214, 217.
- [5] Adamis AP, Brittain CJ, Dandekar A, et al. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade[J]. Eye (Lond), 2020, 34(11): 1966-1972.
- [6] Otsuji T, Nagai Y, Sho K, et al. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD)[J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7: 1487-1490.
- [7] Suzuki M, Nagai N, Izumi-Nagai K, et al. Predictive factors for non-response to intravitreal ranibizumab treatment in age-related macular degeneration[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(9): 1186-1191.
- [8] Kim J, Park JR, Choi J, et al. Tie2 activation promotes choriocapillary regeneration for alleviating neovascular age-related macular degeneration[J]. Sci Adv, 2019, 5(2): eaau6732.
- [9] Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes[J]. Br J Ophthalmol, 2021, 105(2): 216-221.
- [10] Glassman AR, Wells JA, Josic K, et al. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T Extension Study)[J]. Ophthalmology, 2020, 127(9): 1201-1210.
- [11] Bauman CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden[J]. Am J Manag Care, 2020, 26(Suppl 5): S103-S111.
- [12] Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, et al. Angiopoietins as potential targets in management of retinal disease[J]. Clin Ophthalmol, 2021, 15: 3747-3755.
- [13] Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, et al. The angiopoietin/tie pathway in retinal vascular diseases: a review[J]. Retina, 2021, 41(1): 1-19.
- [14] Huber M, Wachtlin J. Vitreous levels of proteins implicated in angiogenesis are modulated in patients with retinal or choroidal neovascularization[J]. Ophthalmologica, 2012, 228(3): 188-193.
- [15] Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, et al. Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation[J]. Sci Rep, 2017, 7: 45081.
- [16] Regula JT, Lundh Von Leithner P, Foxton R, et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases[J]. EMBO Mol Med, 2016, 8(11): 1265-1288.
- [17] Roche. FDA accepts application for Roche's faricimab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME)[J/OL]. (2021-07-29)[2022-12-30]. <https://www.roche.com>.
- [18] Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, et al. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation[J]. J Clin Invest, 2016, 126(9): 3495-3510.
- [19] Nguyen QD, Heier JS, Do DV, et al. The Tie2 signaling pathway in retinal vascular diseases: a novel therapeutic target in the eye[J]. Int J Retina Vitreous, 2020, 6: 48.
- [20] Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials[J]. Lancet, 2022, 399(10326): 741-755.
- [21] Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials[J]. Lancet, 2022, 399(10326): 729-740.
- [22] Chakravarthy U, Bailey C, Brown D, et al. Phase I trial of anti-vascular endothelial growth factor/anti-angiopoietin 2 bispecific antibody RG7716 for neovascular age-related macular degeneration[J]. Ophthalmol Retina, 2017, 1(6): 474-485.
- [23] FDA. VABYSMO (faricimab-svoa) injection, for intravitreal use Initial U.S. Approval: 2022[EB/OL]. (2022-01-28)[2022-11-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761235s000lbl.pdf.
- [24] Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of every four monthly and quarterly dosing of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the STAIRWAY phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(9): 964-972.
- [25] Sahni J, Dugel PU, Patel SS, et al. Safety and efficacy of different doses and regimens of faricimab vs ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the AVENUE phase 2 randomized clinical trial[J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(9): 955-963.

收稿日期:2023-01-17

本文编辑:郭美晨