

新型小分子抗 VEGF 药物 Brolucizumab 治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展

胡可可, 吴桐, 惠延年, 杜红俊

引用: 胡可可, 吴桐, 惠延年, 等. 新型小分子抗 VEGF 药物 Brolucizumab 治疗糖尿病性黄斑水肿的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(8):1277-1280

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81470654)

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: 胡可可, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

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

收稿日期: 2022-01-16 修回日期: 2022-06-28

摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 是糖尿病患者视力损害的主要原因, 目前抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物玻璃体腔注射已成为 DME 首选治疗, 但频繁注射带来的经济负担及相关并发症不容忽视, 因此开发疗效更持久的药物以延迟注射间隔十分必要。Brolucizumab 是一种对 VEGF 具有高亲和力的单链抗体片段 (scFv), 与其它抗 VEGF 药物相比, 其具有分子量小、组织穿透性强和作用更持久的特点。临床研究及真实世界证据表明 Brolucizumab 在提高 DME 患者视力方面非劣效于阿柏西普, 且其消退视网膜积液及降低黄斑中心凹厚度 (CSFT) 作用更强, 注射间隔更长。同时, Brolucizumab 眼内注射后不良事件发生率低, 具有良好的安全性。本文就 Brolucizumab 在治疗 DME 中的最新进展做一综述。

关键词: Brolucizumab; 糖尿病性黄斑水肿; 血管内皮生长因子; 有效性; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.08

Research progress of novel small molecule anti-VEGF drug Brolucizumab in the treatment of diabetic macular edema

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

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81470654)

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

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

PLA, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. dhj2020@126.com

Received: 2022-01-16 Accepted: 2022-06-28

Abstract

• Diabetic macular edema (DME) has become the leading cause of vision loss in patients with diabetes. Currently, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy is the first-line treatment for DME. However, the economic burden and related complications brought by frequent injections should not be ignored. Therefore, the drugs with longer-lasting effects and longer injection intervals must be explored. Brolucizumab is a single-chain antibody fragment (scFv) with a high affinity for VEGF. Compared with other available anti-VEGFs, it has the characteristics of smaller molecular weight, higher tissue permeability and durable therapeutic effect. Clinical studies and real-world evidences showed that Brolucizumab is non-inferior to aflibercept in improving visual acuity in patients with DME. And Brolucizumab is more effective in regressing intra-retinal fluid and reducing central foveal thickness (CSFT) with longer injection interval. At the same time, Brolucizumab has a low incidence of adverse events and favourable safety after intraocular injection. This article reviews the latest progress of Brolucizumab in the treatment of DME.

• KEYWORDS: Brolucizumab; diabetic macular edema; vascular endothelial growth factor (VEGF); efficacy; safety

Citation: Hu KK, Wu T, Hui YN, et al. Research progress of novel small molecule anti-VEGF drug Brolucizumab in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(8):1277-1280

0 引言

糖尿病患病率在全球范围内日益增加。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病患者常见的神经微血管并发症, 而糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是 DR 患者视力受损甚至盲的主要原因之一。DME 可发生在 DR 病程的各个时期。多项研究表明, DR 患者中 DME 患病率为 2.7%~11%, 病程在 25a 以上的患者其患病率可高达 30%^[1-2]。据估算, 到 2045 年, 全球范围内 DR 及 DME 患者数量将分别增加至 1.605 亿和 2861 万^[3]。

DME 的发病机制目前尚未完全清楚, 研究表明多种

炎症因子及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的高表达在其病理过程中发挥重要作用。高血糖和氧化应激通过促进 VEGF 表达上调增加血管通透性和破坏血-视网膜屏障,进而导致视网膜内积液和视网膜下积液(intraretinal fluid/subretinal fluid, IRF/SRF)及黄斑中心凹厚度(central subfield thickness, CSFT)增加^[4],而 IRF/SRF 及 CSFT 为判断治疗效果的指标。DME 与重度非增生性 DR 和增生性 DR 已被列为威胁视力的晚期病变,对其治疗是阻止糖尿病盲的重要关口^[5]。目前 DME 的治疗方式包括视网膜激光光凝术、玻璃体腔注射抗 VEGF 药物、糖皮质激素及手术治疗等。近年研究证实,抗 VEGF 药物可改善视网膜及脉络膜微血管的通透性,降低 CSFT 及 IRF/SRF,改善患者视功能,已成为 DME 临床治疗的首选疗法^[6]。目前国内外常用的抗 VEGF 药物包括贝伐单抗(Bevacizumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、康柏西普(Conbercept)和阿柏西普(Aflibercept)等。尽管抗 VEGF 药物对患者视功能及解剖学方面均有改善,但仍有患者存在单次注射 DME 不消退或消退后复发的的问题。对此,临床常用的措施是通过多次注射以尽可能消退水肿,达到最佳的治疗结果。然而,频繁的玻璃体腔注射会带来出血、感染风险,且给患者带来较重的经济负担^[7-8]。目前对抗 VEGF 治疗尚缺乏专家共识和具体的治疗方案,何时停止注射及撤退需充分考虑患者的依从性及经济条件,中断治疗会导致不可逆的视力丧失^[9]。上述因素是造成 DME 患者依从性差、治疗效果和视力获益降低的部分原因^[10]。因此 DME 的治疗仍具挑战性,寻找经济、安全且有效的治疗方案,减少注射次数、减轻患者治疗负担及提高视功能改善程度成为研究的焦点。

Brolucizumab(Beovu,布西珠单抗)是一种新型小分子抗 VEGF 药物,临床试验及真实世界研究已证实 Brolucizumab 治疗 DME 的优势。2022-03-28 欧盟委员会(European Commission, EC)批准 Brolucizumab 注射剂可用于治疗 DME 引起的视力损害,这为 DME 的治疗提供了一种安全、有效且持久的新选择,从而可以减轻患者、医生及医疗卫生体系的负担。

1 Brolucizumab 的特点

Brolucizumab 是针对 VEGF 的人源化单克隆单链抗体片段(scFv),也是目前分子量最小的抗 VEGF 药物(分子量仅为 26kDa)^[11]。Brolucizumab 对 VEGF-A 的多种主要亚型均具有高度亲和力,可阻止其与 VEGF 受体 VEGFR-1 和 VEGFR-2 结合,抑制血管内皮细胞增生、新生血管形成及降低血管通透性,从而用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nARMD)、由视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)及 DR 引起的黄斑水肿^[12-15]。Brolucizumab 不依赖冗余分子结构支持但保留了与靶点的完全结合能力。与其他抗 VEGF 药物相比, Brolucizumab 分子量小(不到阿柏西普的 1/4,雷珠单抗的 1/2,康柏西普的 1/5)、摩尔浓度高(比阿柏西普、雷珠单抗及康柏西普分别高 12、22、66 倍),可更有效地穿透视网膜及脉络膜^[15],能更有效地控制 IRF/SRF。动物研究表明, Brolucizumab 在家兔视网膜的暴露浓度为雷珠单抗的 3.1 倍,且半衰期无明显差异^[16]。基于独特小分子结构以及 Fc 片段缺失, Brolucizumab 在维

持视网膜暴露浓度高的同时,全身清除迅速,降低了全身不良反应的风险。

2 Brolucizumab 的有效性及安全性

Brolucizumab 自 2019 年被美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)获批用于治疗 nARMD,现已在一些国家和地区推广使用。基于评估 Brolucizumab 治疗 nARMD 的 III 期研究(HAWK & HARRIER)显示其对视网膜积液消退显著^[17],前瞻性 III 期研究(KITE & KESTREL)对其在 DME 治疗中的有效性及安全性进行了全面评估^[18-19]。

2.1 Brolucizumab 的有效性 KESTREL(NCT03481634)和 KITE(NCT03481660)是两项比较 Brolucizumab 与阿柏西普治疗 DME 有效性和安全性的前瞻性、双盲、多中心的大样本随机对照研究。KESTREL 研究在美国、欧洲、加拿大、拉丁美洲、日本、澳大利亚和以色列等 118 个中心开展,研究纳入未经治疗的 DME 患者,以 1:1:1 随机分配在 Brolucizumab 3mg 组($n=190$)、Brolucizumab 6mg 组($n=189$)及阿柏西普 2mg 组($n=187$)。KITE 研究在欧洲、亚洲和俄罗斯等 79 个中心开展,研究纳入未经治疗的 DME 患者,以 1:1 随机分配在 Brolucizumab 6mg 组($n=179$)及阿柏西普 2mg 组($n=181$)。两项研究中 Brolucizumab 组患者每 6wk 接受负荷期注射,共治疗 5 次,之后在疾病稳定阶段每 12wk 治疗 1 次,若疾病处于活动状态调整为每 8wk 治疗 1 次。阿柏西普组每 4wk 接受负荷期注射,共治疗 5 次,维持期每 8wk 给药 1 次。

两项研究均采用治疗后 52wk 与基线最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)比较的变化值作为主要疗效指标。结果表明两项研究均达到了主要终点,第 52wk 时 Brolucizumab 6mg 组在改善视力方面非劣效于阿柏西普 2mg 组(KESTREL 研究:9.2 个字母 vs 10.5 个字母;KITE 研究:10.6 个字母 vs 9.4 个字母)。

两项研究均显示,经治疗后 CSFT 均显著下降,一直持续至第 52wk。KESTREL 研究中第 52wk 时 Brolucizumab 组与阿柏西普组 CSFT 下降程度无明显差异(3mg 组 $156\mu\text{m}$ vs $160\mu\text{m}$, 95% CI: $-15 \sim 23$; 6mg 组 $166\mu\text{m}$ vs $160\mu\text{m}$, 95% CI: $-22 \sim 12$)。KITE 研究中,除第 36wk 外, Brolucizumab 组 CSFT 的降低程度均优于阿柏西普组(第 52wk 时, 6mg 组 $197\mu\text{m}$ vs $164\mu\text{m}$, 95% CI: $-53 \sim -13$),且从第 40wk 到第 52wk,与基线 CSFT 相比, Brolucizumab 组 CSFT 降低程度显著优于阿柏西普组(6mg 组 $187\mu\text{m}$ vs $158\mu\text{m}$, 95% CI: $-49 \sim -10$; $P=0.001$)。两项研究中 Brolucizumab 组 CSFT < $280\mu\text{m}$ 的受试者比例均高于阿柏西普组(第 32wk 时, KESTREL 研究: 3mg 组 43.7% vs 29.4%, 95% CI: $5.1 \sim 22.7$; 6mg 组 47.1% vs 29.4%, 95% CI: $8.3 \sim 26.7$; KITE 研究: 6mg 组 48.0% vs 30.6%, 95% CI: $7.7 \sim 27.0$; 第 52wk 时, KESTREL 研究: 3mg 组 48.4% vs 40.1%, 95% CI: $-2.0 \sim 17.6$; 6mg 组 54.0% vs 40.1%, 95% CI: $4.9 \sim 23.7$; KITE 研究: 6mg 组 57.5% vs 41.4%, 95% CI: $5.7 \sim 25.9$)。

在改善视网膜积液方面,两项研究第 32wk 观察到的结果与第 52wk 一致, Brolucizumab 组存在 IRF/SRF 的患者比例均低于阿柏西普组(第 52wk 时, KESTREL 研究: 3mg 组 59.5% vs 73.3%, 95% CI: $-23.3 \sim -4.6$; 6mg 组

60.3% vs 73.3%, 95% CI: -23.2 ~ -3.8; KITE 研究: 6mg 组 54.2% vs 72.9%, 95% CI: -28.5 ~ -8.3)。此外, KESTREL 研究中 Brolucizumab (3mg/6mg) 治疗后患者保持 12wk 用药间隔的比例为 47.4%/55.1%; KITE 研究中 Brolucizumab 6mg 组比例为 50.3%。Brolucizumab 组中位数注射次数为 7 次, 阿柏西普组为 9 次。

上述研究结果提示, 经 Brolucizumab 治疗后患者可获得良好的视力获益, 且 Brolucizumab 较阿柏西普治疗后视网膜积液消退更强, CSFT 下降幅度更大 (KITE 研究)。同时, 约 50% Brolucizumab 治疗患者实现了间隔 12wk 的持久控制。与阿柏西普相比, Brolucizumab 在对 DME 保持良好治疗效果的前提下, 其治疗间隔更长, 注射次数更少^[18-19]。

2.2 Brolucizumab 的安全性 眼内炎症 (包括视网膜血管炎)、视网膜血管闭塞、眼内炎为抗 VEGF 药物治疗备受关注的重点安全性问题。上述两项研究中, Brolucizumab 的眼部及全身不良事件发生情况与阿柏西普无明显差异。KESTREL 研究中, Brolucizumab (3mg/6mg) 治疗后眼内炎症 (intraocular inflammation, IOI) 发生率为 4.7%/3.7%, 视网膜血管闭塞发生率为 1.1%/0.5%, 眼内炎发生率为 1.1%/0.0%, 结膜出血发生率为 8.9%/7.4%; 与眼内注射相关的不良反应为玻璃体混浊、玻璃体后脱离和视网膜水肿。KITE 研究报道 Brolucizumab (6mg) 治疗后眼内炎症发生率为 1.7%, 视网膜血管闭塞发生率为 0.6%, 眼内炎发生率为 0.6%, 结膜出血发生率为 3.9%, 干眼发生率为 3.9%; 与眼内注射相关的不良反应有眼部疼痛及结膜炎。多数眼部不良事件的严重程度为轻度或中度, 经常经临床处理后缓解, 且无后遗症^[18-19]。

Brolucizumab 治疗 nARMD 的 III 期临床研究显示 IOI 发生率为 4.6% (眼内炎症+血管炎, 3.3%; 眼内炎症+血管炎+血管闭塞, 2.1%)^[17], 与 KESTREL 研究结果相似, 但 KESTREL 研究中视网膜血管炎的发生率较低 (3mg 组 1.6%; 6mg 组 0.5%)。KITE 研究中 IOI 发生率较 HAWK & HARRIER 研究低 (1.7%), 且无视网膜血管炎及视网膜血管闭塞发生。关于 IOI 发生率的不同, 推断是由于 nARMD 和 DME 基础疾病之间的差异、研究间的差异及 KITE & KESTREL 研究负荷期注射间隔 (6wk) 较 HAWK & HARRIER 研究 (4wk) 长^[18-19]。总之, Brolucizumab 治疗 DME 不良反应少、发生率低且症状轻, 提示其眼内注射具有良好的安全性。

3 Brolucizumab 真实世界研究

基于前期临床研究显示 Brolucizumab 治疗 DME 的持久性及有效性, 其在真实世界的应用也得到广泛关注。Chakraborty 等^[20]对 1 例经 Brolucizumab 治疗的 DME 患者进行观察。患者为 48 岁男性, 其 BCVA 右眼为 20/60, 左眼为 20/120; CSFT 右眼为 321 μ m, 左眼为 637 μ m。由于经济条件有限, 患者仅接受了左眼 Brolucizumab 单剂量玻璃体内治疗。研究发现经 Brolucizumab 治疗后 1mo, 患者双眼视力均明显提升至 20/40, CSFT 显著降低 (右眼降至 272 μ m, 左眼降至 248 μ m), 且未发生全身及眼部不良反应。对于单眼治疗, 对侧眼视力及 CSFT 变化的确切机制尚不明确, 其他抗 VEGF 药物也会产生类似效应^[21], 最普遍认可的假设是分子的系统逃逸, 结合既往研究报道, 分

析可能与药物分子量大小、分子结构及眼部血液循环等相关^[22]。

顽固性 DME 是指 CSFT > 350 μ m, 既往 6mo 虽接受了至少 3 次玻璃体腔注射抗 VEGF 药物, 但 CSFT 下降程度依旧 \leq 15%^[23]。Chakraborty 等^[23]通过一项前瞻性、非随机对照病例系列研究观察 Brolucizumab 治疗 3 例顽固性 DME 患者随访 16wk 的安全性和有效性。研究中 3 例患者在至少接受了 10 次其它抗 VEGF 药物治疗后改用 Brolucizumab 治疗。结果表明 Brolucizumab 可明显提高患者视力, 并维持至术后 16wk。虽然在第 16wk 复诊时视网膜积液复发, 但在随访的 12wk 内可见 CSFT 降低、视网膜积液减少, 且随访过程中无任何眼部或全身性不良事件发生。

此外, 关于由 RVO 导致的复发性黄斑水肿的病例报道同样显示, 对于已接受 4 次玻璃体腔雷珠单抗注射后黄斑水肿复发的患者, Brolucizumab 可有效消退视网膜积液、减轻视网膜出血, 中心凹结构恢复正常 (CSFT 术前 546 μ m, 术后 235 μ m), 视力显著改善 (BCVA 术前 20/120, 术后 20/32), 且在 2mo 的随访期内无任何眼部不良事件发生^[24]。Murray 等^[25]在一项回顾性研究中纳入由放射性视网膜病变、视网膜前膜及 DR 等继发的黄斑水肿经 Brolucizumab 治疗的患者 98 例 110 眼, 所有患眼既往均接受过多次其它抗 VEGF 药物或糖皮质激素治疗 (平均 15 次), BCVA 仅为 20/153.8, CSFT 为 412.2 μ m, 经 Brolucizumab 治疗 6wk 后, 视力提升至 20/100.5 ($P < 0.05$), CSFT 降至 340.7 μ m ($P < 0.03$)。

以上真实世界研究结果证实, 无论是否曾接受其它抗 VEGF 药物治疗, 经 Brolucizumab 治疗后, 视力均有显著提升, 且视网膜积液情况得到改善。

4 总结与展望

DME 是一种慢性疾病, VEGF 在其发生发展中发挥关键作用, 抗 VEGF 治疗已成为最主要的治疗方式。但疾病的复发和反复注射是目前面临的主要问题。临床试验显示 Brolucizumab 用于治疗 DME 可有效提高患者视力、改善视网膜积液及降低 CSFT, 同时实现 12wk 给药间隔, 且无严重副作用, 这为 Brolucizumab 的临床应用和推广奠定了基础。虽然我国尚未批准 Brolucizumab 在 DME 患者中使用, 但最新报道显示, 2022-3-27 Brolucizumab 在获得国家药品监督管理局授权后首次落地粤港澳大湾区, 并于当日完成了针对 nARMD 的应用。基于其良好的有效性和安全性, 相信 Brolucizumab 在 DME 的应用也将会被批准, 将会有更全面的循证医学证据和优化的治疗方案, 从而为更多的 DME 患者带来更大的收益。

参考文献

- 1 龚轶, 邵彦, 李筱荣. 抗血管内皮生长因子药物治疗糖尿病黄斑水肿临床研究的研究与进展. 中华眼底病杂志 2022; 38(1): 66-71
- 2 Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: evidence-based management. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(12): 1736-1750
- 3 Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. *Ophthalmology* 2021; 128(11): 1580-1591
- 4 Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018; 63: 20-68

5 惠延年. 精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展. *中华眼底病杂志* 2021; 37(1): 1-4

6 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识 (2021). *中华实验眼科杂志* 2021; 39(5): 369-375

7 Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, *et al.* Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222

8 蔡萌, 丁相奇. 地塞米松玻璃体内植入剂治疗顽固性糖尿病性黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2021; 21(11): 1984-1986

9 Chatziralli I, Loewenstein A. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for the treatment of diabetic retinopathy: a review of the literature. *Pharmaceutics* 2021; 13(8): 1137

10 Jansen ME, Krambeer CJ, Kermany DS, *et al.* Appointment compliance in patients with diabetic macular edema and exudative macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2018; 49(3): 186-190

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

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

13 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

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

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

16 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

17 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

18 Garweg JG. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolicizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2020; 237(4): 450-453

19 Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, *et al.* KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolicizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2022; 238: 157-172

20 Chakraborty S, Sheth JU. Contralateral effect following intravitreal brolicizumab injection in diabetic macular edema. *Case Rep Ophthalmol Med* 2022; 2022: 3755249

21 Di Y, Xu HY, Ye JJ, *et al.* A study on the drug concentration in fellow eyes after unilateral intravitreal injection of conbercept into New Zealand rabbit eyes. *Front Pharmacol* 2021; 12: 783057

22 Wu ZQ, Sadda SR. Effects on the contralateral eye after intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections: a case report. *Ann Acad Med Singap* 2008; 37(7): 591-593

23 Chakraborty D, Sheth JU, Boral S, *et al.* Off-label intravitreal brolicizumab for recalcitrant diabetic macular edema: a real-world case series. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021; 24: 101197

24 Panigrahi PK. Off label intravitreal Brolicizumab in treatment of recurrent macular edema due to branch retinal vein occlusion: a case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022; 37: 102694

25 Murray JE, Gold AS, Latiff A, *et al.* Brolicizumab: evaluation of compassionate use of a complex anti-VEGF therapy. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 4731-4738