

# 新型双特异性单抗 Faricimab 治疗糖尿病性黄斑水肿及年龄相关性黄斑变性的研究进展

魏新丽<sup>1\*</sup>, 胡可可<sup>1\*</sup>, 杜昱如<sup>2</sup>, 惠延年<sup>1</sup>, 杜红俊<sup>1</sup>

引用: 魏新丽, 胡可可, 杜昱如, 等. 新型双特异性单抗 Faricimab 治疗糖尿病性黄斑水肿及年龄相关性黄斑变性的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(10):1677-1682

作者单位:<sup>1</sup>(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;<sup>2</sup>(510080) 中国广东省广州市, 中山大学中山医学院

\*: 魏新丽和胡可可对本文贡献一致。

作者简介: 魏新丽, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病; 胡可可, 硕士研究生, 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, 博士研究生导师, 国家人事部“有突出贡献中青年专家”, 全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 《国际眼科杂志》(IES) 和 *International Journal of Ophthalmology*(IJO) 主编, 研究方向: 眼底病基础与临床研究. [ynlhui@163.com](mailto: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](mailto:dhj2020@126.com)

收稿日期: 2023-07-27 修回日期: 2023-08-23

## 摘要

糖尿病性黄斑水肿 (DME) 和年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 是世界范围内视力损害和失明的主要原因, 二者共同的病理特征是血管通透性增加和异常新生血管, 血管内皮生长因子 (VEGF) 及血管生成素-2 (Ang-2) 等细胞因子在其中起着重要作用。抗 VEGF 制剂玻璃体内注射显著改变了 DME 和 ARMD 的临床管理, 但无反应病例的存在、频繁注射带来的治疗负担及风险等局限性需要克服。Faricimab 是一种同时靶向阻断 VEGF-A 和 Ang-2 的新型双特异性单抗, 可有效降低血管通透性、减少新生血管数量和减轻视网膜水肿。注册临床研究显示 Faricimab 可有效改善视力和消退视网膜积液, 相较于阿柏西普和雷珠单抗具有非劣效性, 能维持较长的给药间隔, 同时具有较高的安全性。本文就 Faricimab 在 DME 和 ARMD 治疗中的最新进展做一综述。

关键词: Faricimab; 糖尿病性黄斑水肿; 年龄相关性黄斑变性; 血管内皮生长因子; 血管生成素-2; 有效性; 安全性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.15

## Research progress of novel bispecific monoclonal antibody Faricimab in the treatment of diabetic macular edema and age-related macular degeneration

Xin-Li Wei<sup>1</sup>, Ke-Ke Hu<sup>1</sup>, Yu-Ru Du<sup>2</sup>, Yan-Nian Hui<sup>1</sup>, Hong-Jun Du<sup>1</sup>

Co-first authors: Xin-Li Wei and Ke-Ke Hu

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Medical

University; Eye Institute of PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China

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

Received:2023-07-27 Accepted:2023-08-23

## Abstract

• Diabetic macular edema (DME) and age-related macular degeneration (ARMD) are the leading causes of visual impairment and blindness worldwide, and their common pathological features are increased vascular permeability and abnormal neovascularization, in which cytokines such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-2 (Ang-2) play an important role. Intravitreal injection of anti-VEGF agents significantly changed the clinical management of DME and ARMD, but limitations such as the non-responsive cases, the treatment burden and risks caused by frequent injections need to be overcome. Faricimab, a novel bispecific monoclonal antibody that simultaneously targets VEGF-A and Ang-2, can effectively reduce vascular permeability, decrease the number of neovascularization and alleviate retinal edema. Registered clinical studies have shown that Faricimab is effective in improving vision and reducing retinal edema, which is non-inferior to Aflibercept and Ranibizumab, maintains a long dosing interval, and has a high safety profile. This article reviews the latest advances in the treatment of DME and ARMD with Faricimab.

• KEYWORDS: Faricimab; diabetic macular edema; age-related macular degeneration; vascular endothelial growth factor; angiopoietin-2 (Ang-2); efficacy; safety

Citation: Wei XL, Hu KK, Du YR, et al. Research progress of novel bispecific monoclonal antibody Faricimab in the treatment of diabetic macular edema and age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi*(Int Eye Sci) 2023;23(10):1677-1682

## 0 引言

视网膜血管性疾病是全球范围内视力障碍的主要原因, 其中最常见的是糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular

degeneration, ARMD)<sup>[1]</sup>。DR 是严重危及糖尿病患者视力的神经微血管并发症,全球年发病率为 2.2%~12.7%<sup>[2]</sup>,是 20~71 岁人群失明的主要因素<sup>[3]</sup>。作为 DR 患眼的一种高度特异性的微血管并发症,DME 可发生在 DR 的任何阶段,是 DR 患者视力丧失的最常见原因。研究表明,DR 患者中 DME 患病率为 2.7%~11%,而病程在 25a 以上的患者患病率高达 30%<sup>[4]</sup>。目前,DME 与重度非增生性 DR 和增生性 DR 已被列为严重威胁 DR 患者视力的晚期病变,对其治疗是阻止糖尿病盲的重要关口<sup>[5]</sup>。在玻璃体内药物临床应用之前,超过 1/2 的 DME 患者在 2a 内失去了 2 行或 2 行以上的视力<sup>[6]</sup>。因此,及时诊断和正确治疗 DME 是保障糖尿病患者视力和生活质量的重点。ARMD 是年龄大于 60 岁人群不可逆失明的主要原因,美洲、欧洲及亚洲 65 岁以上人群患病率达到 10%~13%,且发病率随着寿命的延长明显增加<sup>[7]</sup>。临床上晚期 ARMD 分为干性 ARMD 和新生血管性 ARMD (neovascular ARMD, nARMD) 两种亚型<sup>[8]</sup>,其中,nARMD 的全球患者数预计将从目前的约 1.96 亿增加到 2040 年的 2.88 亿,在因 ARMD 失明的患者中 nARMD 患者占比高达 90%<sup>[7,9-10]</sup>。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 DME 和 nARMD 的发生中发挥重要作用,可调节视网膜新生血管 (retinal neovascularization, RNV) 或脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 生成、增加血管通透性和破坏血-视网膜屏障,进而导致液体积聚、视网膜水肿及黄斑中心区厚度 (central subfield thickness, CSFT) 增加<sup>[9,11]</sup>。玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可有效抑制 VEGF 表达、改善视网膜及脉络膜微血管的通透性,抑制新生血管形成,从而显著改善视力,目前已成为 DME 和 nARMD 临床治疗的一线选择。然而,在现实世界中,该疗法的有效性并不尽如人意,治疗后反应不完全和/或无应答,导致抗 VEGF 规律治疗 1a 后仍有约 20% 的患者失去视力,约 50% 的患者视力未达到 20/40 及以上<sup>[12-13]</sup>;另外,高昂的费用、频繁监测和治疗 (每 4~8wk)、患者的焦虑/不适、时间限制和交通等负担导致患者依从性差<sup>[14-15]</sup>。因此,如何在兼顾有效性的同时提高药物治疗的持久性成为了研究人员面临的关键问题。为了克服这些问题,国内外学者一直在寻求和开发替代治疗方案。最新研究表明,血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 能够竞争性抑制 Tie-2 磷酸化、降低血管内皮细胞层的稳定性并使血管内皮细胞对 VEGF 和其它促血管生成因子更敏感,在多种视网膜血管性疾病 (包括 DME 和 nARMD) 中发挥作用,因此其被确定为一种治疗新靶点<sup>[16]</sup>。

## 1 Faricimab 的作用机制及药理特点

**1.1 Faricimab 简介** Faricimab (法瑞西单抗,商品名: Vabysmo) 是由罗氏公司开发、CrossMAB 平台研发的首个专为眼内设计的双特异性单抗,可同时靶向结合并阻断 VEGF-A 和 Ang-2<sup>[17]</sup>。CrossMAB 是一种专有技术,该技术基于双特异性 IgG 抗体的一个抗原结合片段 (Fab) 臂内的抗体结构域的交叉,以确保双特异性抗体中的轻链与其各自的重链正确结合,从而允许单个分子中 2 个不同抗原结合结构域的异源二聚化<sup>[16]</sup>。与天然抗体相比, CrossMAB 的方法在生产、稳定性、可开发性和多功能性方面显示出多种优势<sup>[18]</sup>。Faricimab 于 2022-01 首次获得美

国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗 DME 和 nARMD,并于 2022-03 和 2022-09 分别在日本和欧洲获批<sup>[14]</sup>。

**1.2 Faricimab 分子结构与药理特点** Faricimab 是一种双特异性 IgG1 抗体,分子量为 150kDa<sup>[19]</sup>。Faricimab 的分子由分别与 VEGF-A 和 Ang-2 结合的 2 个 Fab 和经修饰的片段可结晶区 (Fc 区) 形成,可分别结合并协同抑制 VEGF-A 和 Ang-2<sup>[19]</sup>。其中 Fc 区通过引入 p329 G 突变进行修饰,缩短了全身半衰期并防止免疫细胞的募集。此外,分子中引入 3A 突变有效降低了药物黏度,从而使 Faricimab 能够在有效完成效应细胞募集的同时,减轻全身毒副作用、调节内化特性和增加 2 个抗原靶点的协同效应<sup>[20]</sup>。

研究表明, Faricimab 玻璃体内给药后,血浆药物浓度在 0.5~3.0mg 的剂量范围内呈比例增加,且 3.0mg 和 6.0mg 剂量之间的暴露量相当。而 1.25mg 贝伐单抗 (Bevacizumab) 的全身暴露剂量是 1.5mg Faricimab 的 6.1 倍<sup>[16]</sup>。Faricimab 的血浆浓度在注射后约 2d 达到峰值,其平均半衰期约为 7.5d,在 DME 和 nARMD 患者中的达峰浓度分别为 0.23±0.07、0.22±0.07 μg/mL。在重复注药的玻璃体内和血浆中均未观察到药物蓄积<sup>[21]</sup>。

## 1.3 Faricimab 双特异性靶向作用机制

**1.3.1 Faricimab 抑制 VEGF-A 的特异性靶向作用机制** VEGF,尤其是 VEGF 蛋白家族中的 VEGF-A 在眼内血管性疾病的发病机制中起着关键作用<sup>[22-23]</sup>。目前针对不同 VEGF 亚型的玻璃体内注射药物,如贝伐单抗、雷珠单抗 (Ranibizumab)、康柏西普 (Conbercept) 和阿柏西普 (Aflibercept) 等已成为 nARMD 和 DME 患者的一线治疗方案。与这些药物相同, Faricimab 亦可通过与 VEGF-A 特异性结合有效消退新生血管和降低血管通透性<sup>[24]</sup>。

**1.3.2 Faricimab 抑制 Ang-2 的特异性靶向作用机制** Ang-Tie-2 通路参与血管稳态的调节、血管微环境的平衡稳定、新生血管生成和促炎过程等<sup>[25]</sup>,是 DME 和 nARMD 发病机制中少数正在被评估和靶向的途径之一。Tie-2 是表达于血管内皮细胞的一种跨膜受体,是 Ang 的结合位点。Ang-1 由平滑肌细胞、周细胞和成纤维细胞产生,与 Tie-2 受体结合后使其磷酸化并激活,进一步通过促进血管内皮细胞的存活和细胞间连接的稳定性促进血管功能的稳定,并反馈抑制 Ang-2 的产生,在病理性血管生成中起保护作用。Ang-2 由内皮细胞产生,为 Ang-1 的拮抗剂,通过竞争性结合 Tie-2 受体,阻断 Ang-1 的效应,抑制 Tie-2 的磷酸化并使其失活,从而导致血管渗漏性增加、血管结构异常和内皮细胞促炎信号增强<sup>[26]</sup>。生理条件下,Ang-1 的表达浓度高于 Ang-2。然而,在病理状况如炎症、缺血、缺氧、高血糖或氧化应激等条件下,Ang-2 从内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中释放,表达水平增高,形成“血管生成开关”,即 Ang-1 和 Ang-2 表达比例的逆转,导致视网膜血管通透性增加,视网膜不同层内液体积聚<sup>[27-28]</sup>。通过抑制 Ang-2 与 Tie-2 的结合, Faricimab 可达到恢复血管通透性,减少新生血管形成,降低炎症反应的目的。

**1.3.3 Faricimab 双特异性靶向的协同作用机制** Ang-2 和 VEGF-A 可协同促进内皮细胞的迁移和增殖,调节血



管重塑,加速新生血管生成,最终导致血管功能异常<sup>[26,29]</sup>。Ang-2 mRNA水平受包括 VEGF 在内的多种因素控制,VEGF 表达上调可在一定程度上促进 Ang-2 生成<sup>[30]</sup>。同时,Ang-2 可增加内皮细胞对 VEGF 的敏感性,抑制 Ang-2 可增强抗 VEGF 的反应性<sup>[31]</sup>。作为 Ang-2 的拮抗剂,Ang-1 可通过加强交界黏附分子介导的内皮细胞间黏附和稳定内皮细胞交界的肌动蛋白骨架,抑制 VEGF-A 等炎症介质诱导的血管渗漏,并改善血管屏障功能<sup>[30]</sup>。这种抑制作用可从一个侧面反映出 Ang-2 和 VEGF-A 具有协同作用。急性眼部炎症模型及 CNV 模型的临床前研究表明,Ang-2/Tie-2 通路和 VEGF 通路通过免疫调节和抗炎成分发挥协同作用,共同参与病理性新生血管形成,增加血管通透性<sup>[32]</sup>。临床前模型显示,同时抑制 VEGF-A 和 Ang-2 可以降低血管通透性,减轻视网膜水肿,减少血管病变数量和神经元丢失<sup>[33]</sup>。另有研究发现,与抗 VEGF 单药治疗相比,Faricimab 作为新型双特异性单抗,对 VEGF-A 和 Ang-2 的双重抑制能更有效地减少血管渗漏和新生血管病变数量,使病理性眼部血管系统正常化<sup>[12,34]</sup>。

## 2 Faricimab 注册临床研究

### 2.1 Faricimab 治疗 DME 的有效性

**2.1.1 BOULEVARD 研究(Ⅱ期)** BOULEVARD 研究(NCT02699450)<sup>[35]</sup>是一项在美国 59 个中心进行的为期 36wk 的随机、双盲、对照的Ⅱ期临床试验,研究评估了不同剂量和方案的 Faricimab 与雷珠单抗应用于 DME 的差异。该研究纳入 18 岁及以上、最佳矫正视力(best-corrected visual acuity,BCVA)24~73 个字母的 DME 患者 229 例(其中初次治疗的患者 168 例,既往曾接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的患者 61 例),初治患者以 1:1:1 随机分配在 Faricimab 6.0mg 组( $n=55$ )、Faricimab 1.5mg 组( $n=54$ )及雷珠单抗 0.3mg 组( $n=59$ ),既往曾接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的患者以 1:1 随机分配在 Faricimab 6.0mg 组( $n=29$ )和雷珠单抗 0.3mg 组( $n=31$ )。所有患者均每 4wk 接受负荷期注射(q4wk),共治疗 5 次,并观察至第 36wk。该研究采用治疗后 24wk 与基线 BCVA 比较的变化值作为主要疗效指标,结果显示,所有治疗组均达到主要终点,第 24wk 时,初治患者 Faricimab 6.0mg 组和 Faricimab 1.5mg 组在改善视力方面非劣效于雷珠单抗 0.3mg 组(13.9 个字母 vs 11.7 个字母 vs 10.3 个字母),其中 Faricimab 6.0mg 组与雷珠单抗 0.3mg 相比差异具有统计学意义( $P=0.03$ );既往曾接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的患者 Faricimab 6.0mg 组和雷珠单抗 0.3mg 组 BCVA 均显著改善(8.3 个字母 vs 9.6 个字母)。此外,在主要治疗终点,纳入患者 CSFT 均显著下降,初治患者 Faricimab 6.0mg 和 Faricimab 1.5mg 组 CSFT 降低程度优于雷珠单抗 0.3mg 组(225.8 $\mu\text{m}$  vs 217.1 $\mu\text{m}$  vs 204.7 $\mu\text{m}$ );既往曾接受玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗的患者显示同样的结果(186.6 $\mu\text{m}$  vs 148.0 $\mu\text{m}$ )。该研究还证实,Faricimab 治疗 DME 的有效性与随访期间的再治疗间隔延长、CSFT 的剂量依赖性降低以及 DR 严重程度评分的改善有关,且在 24wk 随访期后,与雷珠单抗组相比,Faricimab 治疗的患者有更好的视觉获益。

### 2.1.2 YOSEMITE 和 RHINE 研究(Ⅲ期)

YOSEMITE 研究(NCT03622580)和 RHINE 研究(NCT03622593)<sup>[1]</sup>是两项比较 Faricimab 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。研究纳入 353 个中心 18 岁及以上、未经治疗的 DME 患者 1 891 例(YOSEMITE 研究: $n=940$ ;RHINE 研究: $n=951$ ),以 1:1:1 随机分配在 Faricimab 6.0mg q8wk 组(q4wk 6 次后改为 8wk 治疗 1 次)、Faricimab 6.0mg 个性化治疗间隔(personalized treatment interval,PTI)组(q4wk 4 次后改为 PTI)和阿柏西普 2.0mg q8wk 组(q4wk 5 次后改为 8wk 治疗 1 次),其中 PTI 为根据疾病活动度逐步调整注药间隔为 q16wk。两项研究均采用治疗后 1a 与基线 BCVA 比较的变化值作为主要疗效指标,结果表明研究均达到了主要终点,Faricimab 6.0mg q8wk 组和 Faricimab 6.0mg PTI 组在改善视力方面均非劣效于阿柏西普 2.0mg q8wk 组(YOSEMITE 研究:10.7 个字母 vs 11.6 个字母 vs 10.9 个字母;RHINE 研究:11.8 个字母 vs 10.8 个字母 vs 10.3 个字母)。此外,两项研究均显示,Faricimab 6.0mg q8wk 组和 Faricimab 6.0mg PTI 组在主要治疗终点 CSFT 均显著下降,且优于阿柏西普 2.0mg q8wk 组(YOSEMITE 研究:206.6 $\mu\text{m}$  vs 196.5 $\mu\text{m}$  vs 170.3 $\mu\text{m}$ ;RHINE 研究:195.8 $\mu\text{m}$  vs 187.6 $\mu\text{m}$  vs 170.1 $\mu\text{m}$ )。该研究还证实,治疗 1a 后,Faricimab 6.0mg PTI 组中超过 70% 的患者维持大于或等于 12wk 间隔的给药方案,说明 Faricimab 在 YOSEMITE 和 RHINE 研究中显示出较强的持久性。同时,该研究显示即使治疗间隔延长至 16wk,Faricimab 在 DME 患者中仍显示出持续提高的视觉获益及解剖改善。

### 2.2 Faricimab 治疗 nARMD 的有效性

**2.2.1 AVENUE 研究(Ⅱ期)** AVENUE 研究(NCT02484690)<sup>[36]</sup>是一项在美国 58 个中心进行的为期 36wk 的随机、双盲、对照的Ⅱ期临床试验,主要目的是评估不同剂量和方案的 Faricimab 与雷珠单抗应用于 nARMD 的差异。该研究纳入 50 岁及以上、未经治疗、BCVA 24~73 个字母且存在 CNV 的 nARMD 患者 263 例,以 3:2:2:2:3 随机分配在雷珠单抗 0.5mg q4wk 组(A 组, $n=68$ )、Faricimab 1.5mg q4wk 组(B 组, $n=47$ )、Faricimab 6.0mg q4wk 组(C 组, $n=42$ )、Faricimab 6.0mg q4wk 4 次后改为每 8wk 治疗 1 次(D 组, $n=47$ )、雷珠单抗 0.5mg q4wk 3 次后改为 Faricimab 6.0mg q4wk(E 组, $n=69$ )。结果显示,与 A 组相比,第 36wk B 组 BCVA 校正平均变化为 +1.6 个字母( $P=0.52$ ),C 组为 -1.6 个字母( $P=0.53$ ),D 组为 -1.5 个字母( $P=0.53$ ),从第 12wk 开始,E 组 BCVA 校正平均变化为 -1.7 个字母( $P=0.30$ ),第 36wk,Faricimab 在视觉和解剖改善上与雷珠单抗疗效相当。

**2.2.2 STAIRWAY 研究(Ⅱ期)** STAIRWAY 研究(NCT03038880)<sup>[37]</sup>是一项为期 52wk 的随机、多中心、平行对照的Ⅱ期临床试验。该研究纳入 50 岁及以下、未经治疗、BCVA 24~73 个字母且存在 CNV 的 nARMD 患者 76 例,以 1:2:2 随机分配在雷珠单抗 0.5mg q4wk 组( $n=16$ )、Faricimab 6.0mg q12wk 组(q4wk 4 次后改为 12wk 治疗 1 次, $n=29$ )、Faricimab 6.0mg q16wk 组(q4wk 4 次后改为 16wk 治疗 1 次, $n=31$ )。结果显示,24wk 后,接受 Faricimab 治疗的患者中 65%( $n=36/55$ )无活动性病变证据;第 52wk 时,BCVA 改善程度在雷珠单抗 0.5mg q4wk

组、Faricimab 6.0mg q12wk 组及 Faricimab 6.0mg q16wk 组呈非劣效(11.4 个字母 vs 9.3 个字母 vs 12.5 个字母),三组注射次数的中位数分别为 12.9、6.7、6.2 次。此外,解剖学角度分析显示, Faricimab 6.0mg q12wk 和 Faricimab 6.0mg q16wk 组患者每月 CSFT 下降程度和荧光素血管造影中病变总渗漏面积的变化与雷珠单抗 0.5mg q4wk 组相当,所有患者均可得到良好的整体视觉获益,且在 52wk 随访期间可维持初始 BCVA 并取得解剖学改善,非劣效于雷珠单抗。

上述两项临床研究提示, Faricimab 相较于雷珠单抗呈非劣效性,且可维持较长的给药间隔,这为后续 III 期临床试验的设计与开展奠定了基础。

**2.2.3 TENAYA 和 LUCERNE 研究(III 期)** TENAYA 研究(NCT03823287)和 LUCERNE 研究(NCT03823300)<sup>[38]</sup>是两项比较 Faricimab 与阿柏西普治疗 nARMD 有效性和安全性的前瞻性、随机、双盲、多中心的大样本对照研究。研究纳入 271 个中心 50 岁及以上、未经治疗的 ARMD 患者 1 329 例(TENAYA 研究: $n=671$ ;LUCERNE 研究: $n=658$ ),以 1:1 随机分配在 Faricimab 6.0mg 组(q4wk 4 次后改为 PTI)、阿柏西普 2.0mg 组(q4wk 3 次后改为 8wk 治疗 1 次),其中 PTI 为根据第 20、24wk 疾病活动度调整给药间隔(最短 q8wk,最长 q16wk)。结果显示,第 40、44、48wk 时 BCVA 改善程度(主要疗效指标)在 Faricimab 6.0mg 组与阿柏西普 2.0mg 组呈非劣效(TENAYA 研究:5.8 个字母 vs 5.1 个字母;LUCERNE 研究:6.6 个字母 vs 6.6 个字母);第 48wk 时,CSFT 均显著下降(TENAYA 研究:136.8 $\mu\text{m}$  vs 129.4 $\mu\text{m}$ ;LUCERNE 研究:137.1 $\mu\text{m}$  vs 130.8 $\mu\text{m}$ )。由此可见, Faricimab 采用 q16wk 给药治疗,患者可获得良好的视力获益;在对 ARMD 保持良好治疗功效的前提下, Faricimab 较阿柏西普治疗间隔更长,注射次数更少。

**2.3 Faricimab 的安全性** 针对 DME 的 YOSEMITE 和 RHINE 研究及针对 nARMD 的 TENAYA 和 LUCERNE 研究的综合安全性分析显示, Faricimab 耐受性良好,中途停止治疗的患者总体百分比比较低(YOSEMITE/RHINE 研究:0.3%/0.1%;TENAYA/LUCERNE 研究:0.9%/2.4%), Faricimab 治疗 1a 内眼部不良事件发生率与阿柏西普相似(YOSEMITE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:31% vs 34% vs 33%;RHINE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:43% vs 37% vs 36%;TENAYA 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:36.3% vs 38.1%;LUCERNE 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:40.2% vs 36.2%),眼部严重不良事件发生率两者相当(YOSEMITE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:1.9% vs 2.9% vs 0.6%;RHINE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:2.8% vs 3.1% vs 1.9%;TENAYA 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:1.2% vs 1.8%;LUCERNE 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:2.1% vs 2.1%),所有研究眼内炎症(intraocular inflammation, IOI)发生率均较低(YOSEMITE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs

Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:1.6% vs 2.2% vs 1.0%;RHINE 研究 Faricimab 6.0mg q8wk 组 vs Faricimab 6.0mg PTI 组 vs 阿柏西普 2.0mg q8wk 组:0.9% vs 0.6% vs 0.3%;TENAYA 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:1.5% vs 0.6%;LUCERNE 研究 Faricimab 6.0mg 组 vs 阿柏西普 2.0mg 组:2.4% vs 1.8%)<sup>[1,38]</sup>。

在 DME 或 nARMD 的临床试验中, Faricimab 治疗最常见的不良反应是结膜下出血,发生率为 7%,其它发生率大于 1% 的不良反应包括玻璃体混浊、眼压升高、眼内炎症、眼部刺激、眼部不适和玻璃体积血等<sup>[16]</sup>。所有经 Faricimab 治疗的 ARMD 患者中仅 2 例(1 例葡萄膜炎和 1 例玻璃体炎)视力丧失大于 30 个字母,其中葡萄膜炎患者虽在研究终点时未完全消退,但症状缓解。DME 患者中除 YOSEMITE 研究中 3 例因严重葡萄膜炎中止治疗外,其余眼部不良事件的严重程度为轻度或中度,且经常规临床处理后完全缓解<sup>[1,38]</sup>。由此可见, Faricimab 治疗 DME 及 nARMD 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及耐受性。

### 3 Faricimab 真实世界研究

**3.1 Faricimab 治疗 DME 的真实世界研究** 基于前期临床研究显示 Faricimab 治疗 DME 或 nARMD 的有效性及其持久性,其在真实世界的应用也逐渐展开。目前为止,有关 Faricimab 治疗 DME 的真实世界研究较少。Kusuhara 等<sup>[39]</sup>研究观察经 Faricimab 治疗的 DME 患者 19 例 21 眼,其中 14 眼(67%)为初次治疗。基线 BCVA(LogMAR)为 0.236 $\pm$ 0.242,平均 CSFT 为 400.6 $\mu\text{m}$ ,平均随访 5.5mo,随访期内平均接受 Faricimab 注射 1.6 $\pm$ 0.8 次。结果表明,经 Faricimab 治疗后 1、3、6mo, BCVA(LogMAR)分别改善至 0.204 $\pm$ 0.257、0.190 $\pm$ 0.277、0.224 $\pm$ 0.301,CSFT 分别降低至 346.6 $\pm$ 87.3、342.1 $\pm$ 99.4、327.5 $\pm$ 99.4 $\mu\text{m}$ ,且未发生全身及眼部不良反应。

**3.2 Faricimab 治疗 nARMD 的真实世界研究** Stanga 等<sup>[40]</sup>回顾性研究首次报道了 Faricimab 6.0mg 治疗 nARMD 患者 9 例 11 眼的疗效,随访 4wk 评估其安全性和有效性,其中 3 眼为初次治疗,8 眼曾接受其它抗 VEGF 药物治疗(平均 8 次),转为 Faricimab 治疗的原因主要是持续性视网膜下/内积液、视网膜下出血和不同程度黄斑萎缩或纤维化。结果发现,经 Faricimab 治疗后, BCVA(LogMAR)由基线时的 0.55 $\pm$ 0.73 改善至 0.34 $\pm$ 0.32,同时 CSFT 由基线时的 565.41 $\pm$ 15.75 $\mu\text{m}$  降低至 226.97 $\pm$ 13.1 $\mu\text{m}$ ,且随访过程中无任何眼部或全身性不良事件发生。

TRUCKEE 研究<sup>[41]</sup>同样观察了 Faricimab 治疗 nARMD 的有效性及安全性,但其为多中心和较大样本量的真实世界研究。该研究纳入了 14 个研究中心的 nARMD 患者 335 例 376 眼,其中 337 眼曾多次接受其它抗 VEGF 药物治疗(平均 31.1 次),39 眼为初次治疗。结果显示,单次 Faricimab 注射治疗后,所有患眼、曾接受其它抗 VEGF 药物治疗患眼及初治患眼的 BCVA 分别增加 1.1 个字母( $P=0.035$ )、0.7 个字母( $P=0.196$ )及 4.9 个字母( $P=0.076$ ),CSFT 分别降低 31.3 $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ )、25.3 $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ )及 84.5 $\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ );经过 3 次 Faricimab 注射治



疗的 94 眼中,所有患眼( $n=94$ )、曾接受其它抗 VEGF 药物治疗患眼( $n=81$ )及初治患眼( $n=13$ )BCVA 分别增加 3.4 个字母( $P=0.03$ )、2.7 个字母( $P=0.045$ )及 8.1 个字母( $P=0.437$ ),CSFT 分别降低  $43.4\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ )、 $38.1\mu\text{m}$ ( $P<0.001$ )及  $80.1\mu\text{m}$ ( $P<0.204$ )。随访期间,除 2 例患者发生眼内炎经治疗后痊愈外,其余患眼均无眼部不良事件发生。

Leung 等<sup>[42]</sup>对既往曾接受过其它抗 VEGF 注射治疗(平均  $34.2\pm 23$  次)的 nARMD 患者 190 眼进行回顾性研究,平均随访  $34.88\pm 8.2\text{wk}$ ,平均接受 Faricimab 注射  $6.99\pm 2.3$  次。结果表明,经 Faricimab 治疗后,BCVA(LogMAR)由基线时的  $0.33\pm 0.32$  改善至  $0.27\pm 0.32$ ( $P=0.0022$ ),CSFT 由基线时的  $312\pm 87\mu\text{m}$  降低至  $287\pm 71\mu\text{m}$ ( $P<0.0001$ )。末次随访时,24%的患者在 OCT 检查中未发现视网膜下液或视网膜内液。另外,最后 2 次 Faricimab 注射之间的平均给药间隔( $7.64\pm 6.2\text{wk}$ )显著长于雷珠单抗( $5.16\pm 2.0\text{wk}$ , $P<0.001$ )或阿柏西普( $5.57\pm 3.6\text{wk}$ , $P<0.001$ ),且整个观察期内未发生眼内炎症。

以上真实世界研究证明,无论是否曾接受其它抗 VEGF 药物治疗,经 Faricimab 治疗后,DME 和 nARMD 患者均在视力和解剖学参数上获得明显改善。

#### 4 总结与展望

DME 和 nARMD 是最常见的视网膜或脉络膜血管性疾病,VEGF 及 Ang-Tie-2 通路在其发生发展中发挥重要作用,抗 VEGF 药物是目前该类疾病的一线治疗药物,但频繁注射带来的治疗负担和潜在并发症使得提高药物的有效性和持久性成为目前面临的主要问题。Faricimab 作为同时结合 VEGF-A 和 Ang-2 分子的双特异性高亲和力抗体,大型多中心的临床研究和真实世界的报道均显示其可有效改善 DME 和 nARMD 患者视力、降低 CSFT 并延长给药间隔,且不伴有严重副作用。更为重要的是,Faricimab 更长的注射间隔在减少治疗负担的同时也大大提高了患者的依从性。这些都为 Faricimab 更进一步真实世界研究及广泛的临床推广奠定了基础。尽管目前我国尚未在 DME 和 nARMD 患者中批准使用 Faricimab,但基于其良好的有效性、安全性和难以替代的持久性,相信将会有更多大型的循证医学试验迅速展开,最终为 DME 和 nARMD 患者带来更多的个性化维持治疗方案和稳定持久的视觉结果。

#### 参考文献

- 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. *Lancet* 2022;399(10326):741-755
- Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):140-149
- 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
- Fujiwara A, Kanzaki Y, Kimura S, et al. En face image-based classification of diabetic macular edema using swept source optical coherence tomography. *Sci Rep* 2021;11(1):7665
- Ilochonwu BC, Mihajlovic M, Maas-Bakker RF, et al. Hyaluronic acid-PEG-based diels-alder *in situ* forming hydrogels for sustained

- intraocular delivery of bevacizumab. *Biomacromolecules* 2022;23(7):2914-2929
- Ferris FL, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1984;28:452-461
- 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
- Zhao H, Wang R, Ye M, et al. Genipin protects against  $\text{H}_2\text{O}_2$ -induced oxidative damage in retinal pigment epithelial cells by promoting Nrf2 signaling. *Int J Mol Med* 2019;43(2):936-944
- Liu Y, Wu D, Fu Q, et al. CHAC1 as a novel contributor of ferroptosis in retinal pigment epithelial cells with oxidative damage. *Int J Mol Sci* 2023;24(2):1582
- Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-related macular degeneration: epidemiology and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2021;1256:1-31
- 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
- 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
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537-2548
- Shirley M. Faricimab: first approval. *Drugs* 2022;82(7):825-830
- Smith AG, Kaiser PK. Emerging treatments for wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014;19(1):157-164
- 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. *Ophthalmol Retina* 2017;1(6):474-485
- Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med* 2022;54(1):1089-1111
- Surowka M, Schaefer W, Klein C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *mAbs* 2021;13(1):1967714
- Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, et al. Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)* 2020;34(5):802-804
- Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M, et al. Faricimab for the treatment of diabetic macular edema and neovascular age-related macular degeneration. *Pharmaceutics* 2023;15(5):1413
- Medscape. Faricimab. <https://reference.medscape.com/drug/vabysmo-faricimab-4000244#10>. 2022
- Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog Retin Eye Res* 2018;63:20-68
- Kim E, Han J, Chae Y, et al. Evaluation of the structural, physicochemical, and biological characteristics of SB11, as lucentis® (Ranibizumab) biosimilar. *Ophthalmol Ther* 2022;11(2):639-652
- 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
- Duran CL, Borriello L, Karagiannis GS, et al. Targeting Tie2 in the tumor microenvironment: from angiogenesis to dissemination. *Cancers (Basel)* 2021;13(22):5730
- Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM, et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGFβ1 in

diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):531-539

27 Scholz A, Plate KH, Reiss Y. Angiopoietin-2: a multifaceted cytokine that functions in both angiogenesis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1347:45-51

28 张明, 张艺腾. 关注眼底疾病内科治疗研究进展, 进一步提升眼底疾病的诊疗水平. *中华眼底病杂志* 2023;39(6):438-443

29 Park YG, Choi J, Seol JW. Angiopoietin-2 regulated by progesterone induces uterine vascular remodeling during pregnancy. *Mol Med Rep* 2020;22(2):1235-1242

30 Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature. *Exp Cell Res* 2013;319(9):1271-1280

31 Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Faricimab: two in the bush is proving better than one in the hand? *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(7-8):1961-1963

32 Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, et al. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28(10):861-869

33 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* 2016;8(11):1265-1288

34 Foxton RH, Uhles S, Grüner S, et al. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med* 2019;11(5):e10204

35 Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: boulevard phase 2 randomized trial.

*Ophthalmology* 2019;126(8):1155-1170

36 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. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(9):955-963

37 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. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(9):964-972

38 Heier JS, Khanani AM, Ruiz CQ, 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. *Lancet* 2022;399(10326):729-740

39 Kusahara S, Kishimoto-Kishi M, Matsumiya W, et al. Short-term outcomes of intravitreal faricimab injection for diabetic macular edema. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(4):665

40 Stanga PE, Valentín-Bravo FJ, Stanga SEF, et al. Faricimab in neovascular AMD: first report of real-world outcomes in an independent retina clinic. *Eye (Lond)* 2023 [Epub ahead of print]

41 Khanani AM, Aziz AA, Khan H, et al. The real-world efficacy and safety of faricimab in neovascular age-related macular degeneration; the TRUCKEE study-6 month results. *Eye (Lond)* 2023 [Epub ahead of print]

42 Leung EH, Oh DJ, Alderson SE, et al. Initial real-world experience with faricimab in treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2023;17:1287-1293