新藥介紹- Brolucizumab（Beovu ®）

劉冠緯 廖淑眉

一、前言[1, 2, 3, 4]

年齡相關性黃斑部病變（age-related macular degeneration，簡稱AMD），又稱老年性黃斑部病變，主要是影響眼睛的黃斑部，它是位於視網膜的中央區域，負責最重要的視力中心，患者的黃斑部位會開始發生萎縮、感光細胞退化，導致視力產生模糊，隨著病情惡化，病人可能會逐漸失去視力。根據世界衛生組織統計，全球約有800萬人因未處置的AMD而造成視力受損，其中年齡為最主要的危險因子，隨著年齡的增加，患病率逐漸升高，一般好發於五十歲以上的族群，隨著全球人口的增加及壽命的延長，老年性黃斑部病變可能會使老年人的生活品質有著顯著的影響。

老年性黃斑病變依臨床表徵可分為乾性和濕性兩種類型，乾性老年性黃斑部病變(Atrophic age-related macular degeneration)佔所有AMD病例的80~90％，主要是由於年齡的增長，黃斑部下方的視網膜組織會出現沉積物，稱為Drusen，它會干擾視網膜組織正常的營養供應，導致黃斑部細胞的老化和死亡，雖然病情進展的速度較為緩和，但目前仍缺乏有效的治療方法，只能補充營養素來延緩，而且隨著時間的演進，可能會使病情轉為濕性AMD。

濕性老年性黃斑部病變 (Exudative age-related macular degeneration)，也稱血管新生性黃斑部病變(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)，約佔所有的AMD病人10~15%，患者在黃斑部下方的脈絡膜會有新生的血管增生，這些新生血管容易破裂和滲漏組織液，造成黃斑部的腫脹形成瘢痕，導致視力的喪失。雖然濕性AMD的病情進展發展快速，預後也比乾性AMD更差，不過對於濕性AMD是有治療方法可以延緩視力的喪失，像是光動力療法(PDT: photodynamic therapy)、雷射光凝固療法（Laser Photocoagulation），以及在眼球內注射抗血管新生藥物（Anti-VEGF）療法，此類藥物能抑制促使血管內皮生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)，本文所要介紹的新藥Brolucizumab（Beovu ®）即為藉由此機轉抑制血管新生來治療濕性年齡相關性黃斑部病變。

二、Brolucizumab的作用機轉[5]

Brolucizumab（Beovu ®）它是一種擬人化單株單鏈 Fv (scFv)的抗體片段，分子量大約26 kDa，以重組DNA技術在大腸桿菌(Escherichia coli)細胞中合成，其作用機轉是以高度的親和力與血管內皮生長因子A(vascular endothelial growth factor A,VEGF-A)的多種異構體(如：VEGF110、VEGF121和VEGF165)結合，達到阻斷VEGF-A與

VEGFR-1和VEGFR-2受體結合(圖一)，這樣可以減少在黃斑部血管的新生和降低血管滲透性導致的腫脹。

三、藥物動力學[5]

Brolucizumab只能通過眼睛內玻璃體注射給藥，注射後Brolucizumab在血漿中的游離濃度約一天內即可達到最高濃度（Cmax），而Cmax介於：8.97至548 ng/mL之間。雖未曾進行藥物代謝試驗，游離的Brolucizumab預期會藉由標靶介導沉積(target-mediated disposition)結合游離內源性的VEGF，以被動的腎臟排除和通過蛋白水解代謝方式排除，全身排除的半衰期約為4.4天。

四、核准適應症與建議劑量[5]

Brolucizumab（Beovu ®）衛福部核准適應症為：

1.治療血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (neo vascular (wet) age-related macular degeneration, nAMD)，建議劑量為每次在眼睛的玻璃體內注射6 mg (0.05 mL)，最初三劑為每月注射一次，之後根據視力檢查結果來調整病人的治療間隔，變成每8-12週注射，且治療間隔頻率不能短於8週。

2.治療因糖尿病黃斑部水腫 (Diabetic Macular Edema, DME)所導致的視力損害，建議劑量為每次注射6 mg（0.05 mL）於眼睛的玻璃體內，初始五次的注射應於每6週一次，之後根據病人的治療反應調整治療間隔，一般為每8-12週注射一次，治療間隔的調整應根據病人的個別情況和醫生的評估進行，以確保最佳療效。

五、臨床研究療效結果[7]

HAWK和HARRIER試驗是兩項隨機雙盲、多中心、活性對照的第三期試驗，用來評估Brolucizumab的療效與安全性。試驗對象為1817位患有nAMD且未曾接受過眼內注射anti-VEGF治療的患者，受試患者經隨機分組後分別接受Brolucizumab (n=1088)和Aflibercept (n=729)治療達兩年。在HAWK試驗中，病人以1：1：1的比例隨機分配在最初三個月每月給藥一次後，在每12或8週(q12w/q8w)分別給予Brolucizumab 3 mg、Brolucizumab 6 mg或Aflibercept 2 mg。在HARRIER試驗中病人則以1：1的比例隨機分配，在最初三個月每月給藥一次後分別在每12或8週(q12w/q8w)繼續給予Brolucizumab 6 mg或固定每8週(q8w)給予Aflibercept 2 mg。會有不同的治療間隔是因為醫師會在第16週和第20週對病患進行疾病活性評估，評估項目包括視力降低、黃斑中心視網膜厚度 (CST)增加或視網膜下積液的出現，若有發現上述的情況則會將治療間隔調整為每8週給藥直到試驗結束。在HAWK的結果顯示，在第48週時，患者的最佳矯正

視力(BCVA)平均變化量在Brolucizumab 6 mg、3 mg 及Aflibercept 2 mg治療三組中，分別為提高6.6個字母、提高6.1個字母及提高6.8個字母(P<0.001)。在 HARRIER 中，Brolucizumab 6 mg 和 Aflibercept 2 mg 的 BCVA 平均變化量分別為 6.9 和 7.6 個字母(P<0.001)，而且視力提升的治療效果能夠維持到第二年。此外與Aflibercept 相比如表一、表二所示:在第16週，使用Brolucizumab 6mg的病情活動度(disease activity)較低；在第48週，黃斑中心視網膜厚度也減少較多且視網膜內或視網膜下有積液的患者人數明顯減少，這些結果均表示，與Aflibercept相比，Brolucizumab顯示出有更好的療效。

表一、HAWK試驗研究結果

HAWK	Brolucizumab 6 mg	Brolucizumab 3 mg	Aflibercept 2 mg	P值
BCVA變化量(letter)	+6.6	+6.1	+6.8	<0.001
disease activity (%) (Week 16)	24.0	N/A	34.5	0.001
黃斑中心視網膜厚度(μm) (Week 48)	-172.8	N/A	-143.7	0.001
從基準點視力喪失超過15個字母% (Week 48)	6.4	5.9	5.5	

表二、HARRIER試驗研究結果

HARRIER	Brolucizumab 6 mg	Aflibercept 2 mg	P值
BCVA變化量(letter)	+6.9	+7.6	< 0.001
disease activity (%) (Week 16)	22.7	32.2	0.002
黃斑中心視網膜厚度(μm) (Week 48)	-193.8	-143.9	< 0.001
從基準點視力喪失超過15個字母% (Week 48)	3.8	4.8	

六、給藥方法

Brolucizumab僅能在無菌條件下以玻璃體內注射給藥，注射程前須仔細評估病人的用藥過敏史，病人有無眼睛發炎或感染，注射前應先給予適當麻醉，並消毒眼睛周圍的皮膚、眼瞼和眼睛表面。給藥前將藥品回溫至室溫，目視檢查溶液是否澄清，使用18Gx 1½吋的過濾針頭抽藥，再換上30G x ½吋的注射針頭，從角膜緣(limbus)後方3.5至4.0 mm處插入玻璃體腔位置，緩慢注入6 mg (0.05 mL)的Brolucizumab。

七、不良反應與禁忌症[5, 7]

在使用Brolucizumab治療，常見的眼部不良反應包括視力降低(7.3%)、白內障(7.0%)、結膜出血(6.3%)與玻璃體漂浮物(5.1%)；嚴重藥物不良反應為失明(0.8%)、視網膜動脈阻塞(0.8%)、眼內感染性發炎(0.7%)、與視網膜剝離(0.7%)。在每次回診時若發現病人視力檢測和前一次相比，最佳矯正視力（BCVA）下降≥30個字母，或出現視網膜撕裂、視網膜下出血，且牽涉中央凹，或出血範圍≥50%的整體病灶面積時，則需要中斷Brolucizumab的治療。或是病人在預定給藥的前、後28天內，曾接受眼科手術或預定接受眼科手術也必須停用。在一項臨床試驗(MERLIN)[8]研究中指出，若以每4週注射Brolucizumab做為維持治療，相比每8-12週給藥發生視網膜血管炎或視網膜血管阻塞的機率高，因此給藥間隔不應短於8週，且目前未有針對已Brolucizumab同時治療雙眼或同時注射其他Anti-VEGF的療效及安全性。

八、特殊族群[5]

對於懷孕婦女使用Brolucizumab目前尚未有研究評估，但對於Anti-VEGF在體內的作用機制會影響濾泡形成、黃體功能與生育力，可能有潛在致畸胎的風險，除非預期效益高於對胎兒的潛在風險，否則不應於懷孕期間使用。在哺乳方面，病人在治療期間以及停止治療的最後一次給藥後至少一個月是不建議哺乳的。對於肝腎功能不全的病人則不需調整劑量，因為它不會影響Brolucizumab在體內的代謝與排除。

九、結論

隨著人口老化，患有AMD的人數逐漸上升，但我們對其病理機制也有更深入的了解，美國FDA在2019年10月核准新的Anti-VEGF藥物Brolucizumab（Beovu ®），用於治療血管新生型年齡相關性黃斑部退化病變（nAMD）以及糖尿病黃斑部水腫（DME），台灣也在2021年上市，通過抑制新生血管生成和阻止血管滲漏的過程，有效改善視力損害，並且在維持劑量時，給藥間隔為12週，病患能在較少的給藥頻率下，一樣能維持眼睛的視力，還能有機會更加提升，因此較不會放棄治療，對於患有nAMD的病患也多了一項新的藥物可供選擇。

十、參考資料

1. World Health Organization. Prevention of Blindness and Visual Impairment.〔2022-10-23〕
2. 美國國家眼科研究所（National Eye Institute）
3. 財團法人臺灣防盲基金會
4. UPTODATE-Age-related macular degeneration (The Basics)

5. 衛生福利部食品藥物管理署-西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢[database on the Internet]. 藥品仿單Brolucizumab（Beovu ®）
6. Karasavvidou, E.-M., Tranos, P., & Panos, G. D. (2022). Brolucizumab for the Treatment of Degenerative Macular Conditions: A Review of Clinical Studies. Drug Design, Development and Therapy, 16, 2659-2680. https://doi.org/10.2147/DDDT.S378450
7. Dugel, P.U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G.J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D.M., Gomes, A.V., Warburton, J., Weichselberger, A., & Holz, F.G. (2019). HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology, 126(8), 1080-1099. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
8. Khanani, A. M., Brown, D. M., Jaffe, G. J., Wykoff, C. C., Adiguzel, E., Wong, R., Meng, X., Heier, J. S., & MERLIN Investigators. (2022). MERLIN: Phase 3a, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trial of Brolucizumab in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Persistent Retinal Fluid. Ophthalmology, S0161-6420(22)00511-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.04.028