新藥介紹：Vabysmo (Faricimab inj 6mg/0.05ml)

蔡念慈 吳奕璋

一、引言

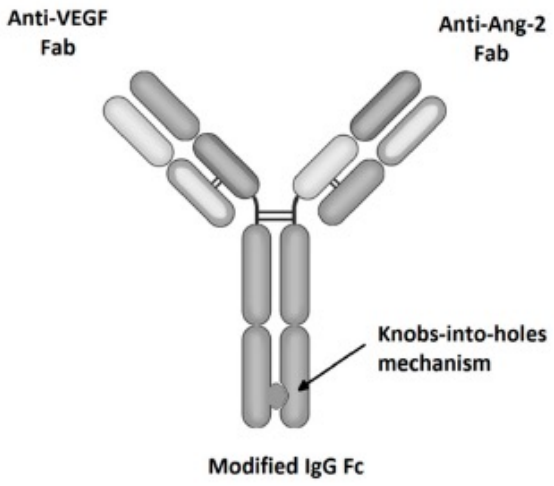
糖尿病黃斑部水腫 (DME, diabetic macular edema) 和血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (nAMD, neovascular age-related macular degeneration；w-AMD) 是常見的視網膜血管疾病，decompensated heart failure, ADHF) 為急性亦是發展中國家中年人口和老年人口失明的主要原因[1]。目前，Ang/Tie-2途徑被認為是視網膜血管疾病的一個有效的治療靶點。Faricimab是第一個用於玻璃體內注射的雙特異性單株抗體 (bispecific monoclonal antibody)，可以中和血管內皮生長因子 (VEGF, vascular endothelial growth factor) 和血管生成素-2 (Ang-2, angiopoietin-2)。本文將介紹Faricimab及其重要研究相關結果。

二、Vabysmo的作用機轉

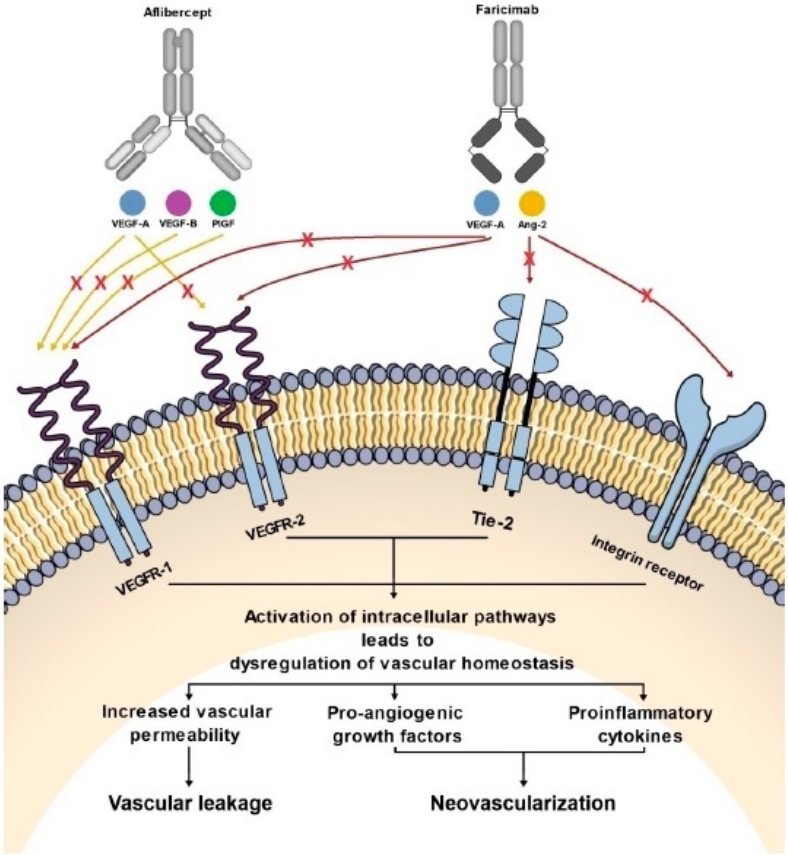
糖尿病黃斑部水腫和血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變的致病機轉可能是由於血管內皮生長因子VEGF過度表達、其他促血管生成因子(pro-angiogenic factors)，如：Ang-2，繼發性的破壞作用，進而導致視網膜局部缺血。Ang-Tie受體路徑 (Ang-Tie receptor pathway) 與血管及淋巴息息相關，可以透過穩定成熟血管和調節其通透性來維持血管達到穩定狀態。此外，Ang-Tie路徑亦可在炎症的發炎過程中可幫助調節，並與VEGF路徑一起參與血管新生的過程，因此，近年來Ang-Tie路徑在視網膜血管疾病的發病機制中備受關注。Ang-2由內皮細胞產生，與Ang-1具有相反的作用，Ang-2拮抗Tie-2，抑制Tie-2磷酸化，從而擾亂血管穩態，造成血管內皮功能損傷。另外，在促炎因子(pro-inflammatory factors) 表達增加的影響下，Ang-2會增加血管壁的通透性，促進視網膜內液體積聚，進而導致視網膜增厚。因此抑制Ang-2/Tie-2路徑可能會促進Ang-1/Tie-2路徑的活性以及由此產生的對血管穩態有益的影響[2]。

Faricimab在臨床前實驗階段被稱為RG7716，是第一個用於玻璃體內注射的雙特異性單株抗體 (bispecific monoclonal antibody)，於2021年1月FDA批准用於治療nAMD和DME。雙特異性異二聚體單株抗體 (bispecific heterodimeric antibodies)最大的特點為，在每個抗原結合 (Fab, fragment antigen-binding) 區域具有不同的輕鏈，可以結合兩個不同的靶點，這是傳統單特異性抗體無法達到的特點，由於其特殊的結構，faricimab 分子具有一個VEGF結合區和一個Ang-2結合區，如圖一[2]，faricimab能同時結合至兩個靶點，因此可以同時中和血管內皮生長因子 (ascular endothelial growth

factor, VEGF) 和血管生成素-2 (angiopoietin- 2, Ang-2)。



圖一、Faricimab的結構[2]



圖二、Faricimab的作用機轉[2]

三、用法用量、注意事項與不良反應

Vabysmo的衛生福利部核准適應症有二，(一) 血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變 (nAMD)，(二) 糖尿病黃斑部水腫(DME)。根據仿單，其建議劑量為6 mg (0.05 ml)，以玻璃體內注射給予。最初四劑每四週(每月)施打一次，之後用藥間隔應依照醫師對於病人眼部疾病活性判斷調整，可逐漸延長注射間隔，每次調整延長的注射間隔不應超過四週，最長可達每十六週 (四個月)一次；依情況亦有可能須縮短注射間隔。目前尚無用藥間隔短於四週的臨床試驗資料。應根據病人的狀態與醫師的判斷安排給藥回診間的監測。若延後或忘記給藥，病人應在下一次可行的回診返回接受醫師評估，並視醫師的判斷繼續用藥。若視力及/或解剖學結果顯示病人不再因繼續治療而受益，應停止Vabysmo治療。Vabysmo用於18歲以下兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，不建議使用。Vabysmo用於肝功能或腎功能不全不需調整劑量。Vabysmo可能會對胎兒造成傷害，根據仿單，除非對病人的潛在效益超過對胎兒的潛在風險，否則不應於懷孕期使用。具生育能力的女性，在治療期間至最後一劑之後至少3個月內，應採取有效避孕措施。目前仍無法確立Vabysmo是否會分泌至人類乳汁中，哺乳婦女須經醫師審慎評估風險與效益才可使用。18歲以下兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，不建議使用[3, 4, 5]。

Vabysmo為玻璃體內注射藥物，限單次使用且每小瓶僅應使用於治療單眼。使用前應檢視溶液，若有顆粒異物或變色請勿使用。不可震搖Vabysmo，Vabysmo不可與其他藥品混合。Vabysmo應於2-8˚C冷藏、避光貯存 (小瓶需存放在原盒內以避免光照)，不可冷凍。Vabysmo未開封可於室溫(20-25˚C)下放置最常24小時，製備後需馬上進行注射使用。Vabysmo可能會引起視力模糊，應避免開車、操作機械或從事需高度專注力之工作，預行眼內手術者，請告知醫師。常見副作用：白內障(3-15%)、結膜出血(7-8%)、眼壓升高(3-4%)、玻璃體混濁(3-4%)、眼睛痛(3%)、眼內炎(1-2%，包括：虹膜睫狀體炎、虹膜炎、葡萄膜炎、玻璃體炎)、眼睛刺激(≤1%)、眼睛不適感(1%)、 流淚增加(1%)、視力模糊(<1%)、視力下降(<1%)、眼睛搔癢(<1%)等；嚴重副作用：動脈血栓栓塞(1-5%，包括：急性心肌梗塞和中風)、視網膜色素上皮撕裂 (3%)等。副作用是否發生因人而異，有問題請先諮詢藥師[3, 4, 5]。

四、臨床療效與安全性

YOSEMITE試驗和RHINE試驗為兩個設計相同的第三期多中心、隨機、雙盲、非劣性試驗，以aflibercept作為對照組，評估faricimab用於DME患者中的安全性、有效性、持久性、與aflibercept相比的非劣效性[6]。共收納了3247名因糖尿病黃斑部水腫 (DME)導致視力障礙的患者，以 1:1:1 的比例隨機分為三組：(1)每月注射一次faricimab 6.0 mg，持續六個月，而後每八週給藥一次(2)每月注射一次faricimab 6.0 mg，持續四個月，而後

根據個別化治療間隔 (PTI, personalized treatment intervals) 最長每十六週給藥一次 (3) 每四週注射aflibercept2.0mg，持續五個月，而後每八週給藥一次。主要試驗終點為治療一年後的最佳矯正視力 (BCVA, best-corrected visual acuity) 相較於基線的變化與第48、52、56周最佳矯正視力(BCVA)的平均變化。

YOSEMITE試驗結果顯示，此三組最佳矯正視力 (BCVA) 相較於基線平均分別增加10.7個字母、11.6個字母、10.1個字母 (treatment differences versus aflibercept, +0.2 letters (97.52%, 95% confidence interval, 2.0 to 1.6) and +0.7 letters (97.52%, 95% confidence interval, 1.1 to 2.5)；在RHINE試驗結果顯示，此三組最佳矯正視力 (BCVA) 相較於基線平均分別增加11.8個字母、10.8個字母、10.3個字母 (treatment differences versus aflibercept, +1.5 letters (97.52%, 95% confidence interval, 0.1 to 3.2) and +0.5 letters (97.52%, 95% confidence interval, 1.1 to 2.1)，顯示faricimab不劣於aflibercept。治療十二個月後，接受faricimab治療的患者的視網膜中央厚度(CRT, central retinal thickness) 降低幅度明顯大於接受aflibercept治療的患者。

在YOSEMITE試驗中，三組的視網膜中央厚度 (CRT, central retinal thickness) 相較於基線的平均變化分別減少為 -206.6μm (95% confidence interval, -214.7 to -198.4), -196.5μm (95% confidence interval, -204.7 to -188.4)和-170.3μm (95% confidence interval, -178.5 to -162.2)；而在RHINE試驗中，三組的視網膜中央厚平均減少分別-195.8μm (95% confidence interval, -204.1 to -187.5), -187.6μm (95% confidence interval, -195.8 to -179.5)和-170.1μm (95% confidence interval, -178.3 to -161.8)。五十二週後，在YOSEMITE試驗和RHINE試驗中，隨機分配至faricimab 使用PTI組的患者中，仍有52%的給藥注射間隔達每十六週 (Q16W) 給藥一次，21% 的給藥間隔為每十二週 (Q12W) 給藥一次。在PTI組中為期一年的治療期間，給藥間隔維持每十二週 (Q12W) 給藥一次的病人超過70%，由此結果可推論，faricimab具有持久的藥效。

TENAYA試驗和LUCERNE試驗為兩個多中心、隨機、雙盲、第III期、非烈性臨床試驗[7]，共收納1329名50歲以上患有血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變(w-AMD) 的初始治療病人，以1：1的比例隨機分配至兩組：(1)依照醫師對於病人眼部疾病活性判斷調整給藥間隔給予玻璃體內注射faricimab 6.0 mg，給藥注射間隔每次調整延長的注射間隔不應超過四週，最長可達每十六週 (四個月) 一次 (2) 每兩個月玻璃體內注射一次aflibercept 2.0 mg。主要試驗終點為評估病人於第四十周、四十四周和四十八週時的最佳矯正視力 (BCVA, best-corrected visual acuity) 相較於基線的變化，這兩項試驗旨在評估faricimab與aflibercept相比的非劣效性。

TENAYA試驗結果顯示，faricimab的最佳矯正視力 (BCVA) 相較於基線平均增加5.8個字母 (95% confidence interval, 4.6 to 7.1)，aflibercept 平均增加 5.1 個字母 (95% confidence interval, 3.9 to 6.4)，兩者差異+0.7

個字母 (95% confidence interval, 1.1 to 2.5)；而在LUCERNE試驗中，faricimab的最佳矯正視力 (BCVA) 相較於基線平均增加6.6個字母 (95% confidence interval, 5.3 to 7.8)，aflibercept平均亦增加6.6個字母 (95% confidence interval, 5.3 to 7.8)，沒有數值差異 (95% confidence interval, 1.7 to 1.8)。在TENAYA試驗中，faricimab組和aflibercept組的視網膜中央厚度(CRT, central retinal thickness) 相較於基線的平均減少分別為 -136.8μm (95% confidence interval, 142.6 to 131.0) 和-129.4μm (95% confidence interval, 135.2 to 123.5)，treatment difference為 -7.4 μm (95% confidence interval, 15.7 to 0.8)；在LUCERNE試驗中，faricimab組和aflibercept組的視網膜中央厚度(CRT, central retinal thickness) 相較於基線的平均減少分別為-137.1μm (95% confidence interval, 143.1 to 131.2) 和-130.8μm (95% confidence interval, 136.8 to 124.8)，treatment difference為-6.4 μm (95% confidence interval, 14.8 to 2.1)。結果顯示，faricimab不劣於aflibercept，給予血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變的病人玻璃體內注射faricimab的療效與aflibercept相當且不劣於每兩個月玻璃體內注射一次aflibercept 2.0 mg，可推論faricimab可延長治療間隔且不失去療效。

安全性方面，在第III期的YOSEMITE試驗和RHINE試驗中[6]，faricimab表現出良好的安全性及耐受性。發生眼部副作用 (ocular AEs) 的比例，在每八週給藥faricimab組別中，YOSEMITE試驗：n = 98(31%)，RHINE試驗：n = 137 (43%)；faricimab PTI組別中，YOSEMITE試驗：n = 106 (4%)，RHINE試驗：= 119 (37%)；aflibercept治療組別中，YOSEMITE試驗：n = 102 (33%)，RHINE試驗：n = 113 (36%)。大多數的眼部副作用為輕度或中度，而發生眼內發炎 (intraocular inflammation) 的比例皆很低，且大部分為輕度，發生比例為：每八週給藥faricimab組別中，YOSEMITE試驗：n =5 (1.6%)，RHINE試驗：n = 3 (0.9%)；faricimab PTI組別中，YOSEMITE試驗：n = 7 (2.2%)，RHINE試驗：n = 2 (0.6%)；aflibercept治療組別中，YOSEMITE試驗：n = 3 (1.0%)，RHINE試驗：n = 1 (0.3%)。

在第III期的TENAYA試驗和LUCERNE試驗中[7]，使用faricimab治療病人的耐受性良好，中斷治療的病人占總體百分比低，在TENAYA試驗中兩組中faricimab組只有0.9%的病人(n = 3) 中斷治療；而在LUCERNE試驗中，faricimab組為2.4% (n = 8)，aflibercept組為0.3% (n = 1)。然而，發生眼部副作用 (ocular AEs) 的比例，TENAYA試驗及LUCERNE試驗中使用faricimab治療和使用aflibercept治療的病人發生眼部副作用的比例相似，TENAYA試驗：faricimab n = 121 (36.3%) vs. aflibercept n = 128 (38.1%)，LUCERNE試驗：faricimab n = 133 (40.2%) vs. aflibercept n = 118 (36.2%)；在非眼部副作用部分，兩藥亦相似。在嚴重副作用方面，TENAYA試驗中使用Faricimab治療的病人：1.2% (n = 4)，使用aflibercept治療的病人：1.8% (n = 6)；在LUCERNE試驗中，兩藥皆為2.1% (n = 7)。此外，兩項試驗中發生眼內發炎 (intraocular inflammation) 的比例皆很低：

Faricimab (TENAYA試驗：n = 5 (1.5%)，LUCERNE試驗：n = 8 (2.4%)；aflibercept (TENAYA試驗：n = 2(0.6%)，LUCERNE試驗：n = 6 (1.8%)。

五、結論

目前，抗血管內皮細胞生長因子(anti-ascular endothelial growth factor, anti-VEGF)藥物，包括ranibizumab, bevacizumab (off-label use), brolucizumab, aflibercept，是治療糖尿病黃斑部水腫和血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變的第一線藥物。然而糖尿病黃斑部水腫和血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變複雜的病理生理學，使得使用抗血管內皮細胞生長因子治療仍可能會發生對治療無反應、產生耐藥性和疾病復發的問題。此外，頻繁的進行眼部玻璃體內注射對病人來說是一種沉重心理壓力和經濟負擔，常導致病人對治療的依從性不佳，進而產生更高的眼部併發症風險，因此開發出新的治療方法，如長效型藥物、緩釋型藥物有一定的需求性。由上述臨床試驗結果顯示，Faricimab不僅治療效果不劣於aflibercept，其特有的藥效持久性，亦同時降低了注射頻率，糖尿病黃斑部水腫和血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變病人的連續注射給藥間隔，可延長至三、四個月，不僅減少了病人的治療次數，亦同時減輕了病人生理、心理上的負擔。

六、參考資料

1. Jaki Mekjavić P, Jūratė Balčiūnienė V, Ćeklić L, Ernest J, Jamrichova Z, Zsolt Nagy Z, Petkova I, Teper S, Gardašević Topčić I, Veith M: The Burden of Macular Diseases in Central and Eastern Europe-Implications for Healthcare Systems. Value in health regional issues 2019, 19:1-6.
2. Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J: Aflibercept versus Faricimab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema: A Review. International journal of molecular sciences 2022, 23(16).
3. 藥品仿單: Vabysmo solution for intravitreal injection. SmPC_ Feb-2023.
4. MXD [database on the Internet]. Faricimab [2023 Jun. 30] [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/B7AE7E/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/91F591/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Faricimab&UserMdxSearchTerm=Vabysmo#]
5. Lexicomp [database on the Internet]. Faricimab [2023 Jun. 30] [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/7194412?cesid=3cFLqIq0vw9&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DVabysmo%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DVabysmo]

6. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, Basu K, Eichenbaum DA, Haskova Z, Lin H, Loewenstein A, Mohan S, Pearce IA 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 (London, England) 2022, 399(10326):741-755.
7. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, Figueroa MS, Lin H, Holz FG, Patel V 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 (London, England) 2022, 399(10326):729-740.