

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Faricimab (Vabysmo[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität.....	10
Abbildung 2-2: Gesunder Zustand der Blutgefäße.	11
Abbildung 2-3: Pathologischer Zustand der Blutgefäße bei Vorliegen eines DMÖ oder einer nAMD.....	12
Abbildung 2-4: Struktur von Faricimab.	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	Antikörper-induzierte zelluläre Phagozytose (Antibody-dependent cellular phagocytosis)
Ang-1/-2/-3/-4	Angiopoietin 1/2/3/4
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (Best corrected visual acuity)
CNV	Choroidale Neovaskularisation
Fab	Antigen-bindendes Fragment (Fragment antigen binding)
Fc	Fragmentkristallisierbare Region (Fragment crystallisable)
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DR	Diabetische Retinopathie
IgG1	Immunglobulin G1
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe
K _D	Dissoziationskonstante
(n)AMD	(Neovaskuläre) altersabhängige Makuladegeneration
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
RBD	Rezeptor-Bindungsdomäne
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PZN	Pharmazentralnummer
SRF	Subretinale Flüssigkeit
Tie-1/-2	Tyrosin Kinase Rezeptor 1/2
VEGF-A	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (Vascular endothelial growth factor A)
VEGFR-2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2)
VPF	Vascular permeability factor

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Faricimab
Handelsname:	Vabysmo®
ATC-Code:	S01LA09

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17538376	EU/1/22/1683/001	120 mg/ml	1 Durchstechflasche 0,24 ml

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das vorliegende Nutzendossier zu Faricimab umfasst zwei Anwendungsgebiete.

Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)
- neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)

Das diabetische Makulaödem

Mikrovaskuläre Anomalien der diabetischen Retina

Die diabetische Retinopathie (DR) stellt eine Gefäßerkrankung der Netzhaut (Retina) dar und beschreibt mikrovaskuläre Anomalien (1). Vor allem Patienten, die bereits viele Jahre an Diabetes mellitus erkrankt sind, können bei schlechter Blutzuckereinstellung eine DR entwickeln. Ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel führt zu Schädigungen an den Blutgefäßen (Mikroangiopathie) der Retina, wodurch es zu Gefäßverschlüssen kommt. Um die so entstehende Unterversorgung von Zellen auszugleichen, bildet der Körper neue Blutgefäße. Diese krankhafte Entstehung neuer Gefäße betrifft die Retina und den Glaskörper des Auges und kann zu Einblutungen in diesen Bereichen führen (2). Das DMÖ ist wiederum eine Komplikation der DR und entwickelt sich aufgrund der Störung der Blut-Retina-Schranke bedingt durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel (1, 3, 4).

Diabetische Retinopathie

Die DR wird unterteilt in eine im frühen Krankheitsverlauf nicht-proliferative (nicht-wuchernde) DR (NPDR) und eine im fortgeschrittenen Krankheitszustand proliferative (wuchernde) DR (PDR). Bei der NPDR wachsen noch keine neuen Blutgefäße. Sie äußert sich in kleinen arteriellen Aussackungen, sogenannten Mikroaneurysmen. Das Platzen dieser kleinen Äderchen führt zu Punkt- und Fleckblutungen in der Netzhaut, die jedoch noch keine oder nur leichte Beeinträchtigungen des Sehvermögens bewirken und sich gut behandeln lassen. Etwa die Hälfte der Patienten mit einer schweren oder sehr schweren NPDR entwickeln allerdings innerhalb eines Jahres das nächste Stadium der Erkrankung, die PDR (5).

Bei der PDR wachsen neue Blutgefäße in den Glaskörper hinein. Diese sind allerdings instabiler als normale Gefäße und platzen leicht. Dadurch kommt es zu Einblutungen in den Glaskörper und vermehrt zu unterversorgten Arealen der Netzhaut. Die Betroffenen sehen verschwommen und können mit Fortschreiten der Erkrankung erblinden (6).

Das diabetische Makulaödem

Hauptursache für eine Sehinderung im Rahmen der DR ist eine Schwellung in der Netzhautmitte, der Makula (gelber Fleck), die als DMÖ bezeichnet wird. Die Schwellung der Makula entsteht als Folge des Versagens der Blut-Retina-Schranke durch die neugebildeten, porösen Blutgefäße. Flüssigkeit tritt aus den Blutgefäßen aus und sammelt sich als intraretinale Flüssigkeit (IRF) und subretinale Flüssigkeit (SRF) um die Fovea (Sehgrube) an. Diese befindet sich im Zentrum der Makula und ist der Ort des schärfsten Sehens (7, 8). Die Flüssigkeitsansammlung und die dadurch auftretende Schwellung um diesen Bereich, eventuell auch mit Lipidablagerungen (1, 8), ist oft mit der Entstehung harter Ablagerungen (Exsudate) verbunden. Dies äußert sich in einer Verzerrung des zentralen Sehens und führt zur Verringerung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA, Best corrected visual acuity) (1). Das DMÖ stellt weltweit die mit Abstand häufigste Ursache der Erblindung bei Menschen im arbeitsfähigen Alter dar (9).

Die neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration

Während das DMÖ ursächlich auf eine Diabetes mellitus-Erkrankung zurückzuführen ist, tritt die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) vor allem mit zunehmendem Alter auf. Sie ist weltweit eine der Hauptursachen für die Erblindung bei Menschen über 60 Jahren (10) und stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar, deren Entstehung durch eine Kombination aus genetischen Aspekten und Umwelt- und Lebensstilfaktoren bestimmt ist (11). Bei der nAMD handelt es sich um eine fortgeschrittene Form der Erkrankung, deren Ursache das Einwachsen von Blutgefäßen im Bereich der Makula ist. Sie ist durch das Eindringen abnormaler Blutgefäße aus dem choroidalen Gefäßsystem in die Netzhaut gekennzeichnet. Diese neu gebildeten Blutgefäße sind, wie auch beim DMÖ, sehr instabil und brüchig. Dadurch kann Blut in die Netzhaut eindringen und zu einem plötzlichen Sehverlust führen (12, 13).

Pathogenese des DMÖ und der nAMD

Ursächlich für die Entstehung des DMÖ und der nAMD ist zellulärer Stress, ausgelöst durch eine verringerte oder fehlende Durchblutung des Gewebes (Ischämie), einen Sauerstoffmangel (Hypoxie) oder einen zu hohen Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) (14). Bei beiden Erkrankungen kommt es durch den zellulären Stress zu einem „angiogenen Schalter“, der zu einer vermehrten Bildung von proangiogenen Faktoren gegenüber antiangiogenen Faktoren führt (15). Proangiogene Faktoren sind Wachstumsfaktoren, die die Bildung neuer Gefäßstrukturen anregen. Hierbei spielen vor allem der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A), Angiopoietin 2 (Ang-2), Thrombozytenwachstumsfaktoren (platelet-derived growth factor) sowie Osteopontin und Erythropoietin eine wichtige Rolle (4). Insbesondere VEGF-A und Ang-2 sind bei der Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisation), dem Wachstum bzw. dem Auswachsen von Blutgefäßen (Angiogenese) und der Gefäßpermeabilität von großer Bedeutung (14).

Die Rolle von VEGF-A und dem Ang/Tie Signalweg in der Regulation von Neovaskularisation und Gefäßpermeabilität

VEGF-A ist der potenteste proangiogene Wachstumsfaktor (16), welcher sowohl die Proliferation, Migration und das Überleben von Endothelzellen (innerste Zellschicht der Blutgefäße) als auch die Erweiterung von Blutgefäßen fördert (16–20). Aufgrund seiner Wirkung auf die Gefäßpermeabilität wurde VEGF-A zuerst als vaskulärer Permeabilitätsfaktor (VPF, Vascular permeability factor) beschrieben (21) und übt seine Funktion hauptsächlich durch Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (VEGFR-2, Vascular endothelial growth factor receptor 2) aus (Abbildung 2-1) (22).

Der Angiopoietin (Ang)/Tyrosin Kinase Rezeptor (Tie) Signalweg ist maßgeblich an der Kontrolle der Gefäßstabilität beteiligt und besteht aus den zwei Rezeptoren Tie-1 und Tie-2 sowie den vier Liganden Ang-1, Ang-2, Ang-3 und Ang-4 (23). Ang-1 ist der agonistische Ligand für den Rezeptor Tie-2, während Ang-2 als Antagonist fungiert (24–26).

Ang-1 wird kontinuierlich von mesenchymalen Zellen (z. B. Perizyten [Zellen der extrazellulären Matrix, die Blutkapillaren von außen umschließen], glatte Muskelzellen) abgegeben und aktiviert in den umliegenden Endothelzellen den Tie-2 Rezeptor. Dadurch werden das Überleben der Endothelzellen, wie auch die Gefäßstabilität und -barrierefunktion gefördert (27, 28). Gleichzeitig hemmt Ang-1 die Expression von Ang-2 und von pro-inflammatorischen Molekülen (23).

Im Gegensatz dazu wird Ang-2 in Endothelzellen gebildet und in Folge einer Zytokin-abhängigen Aktivierung abgegeben (29). Ang-2 hemmt die kontinuierlich aktivierte Ang-1/Tie-2 Signalkaskade und fördert dadurch Gefäßinstabilität, Hyperpermeabilität und pathologische Blutgefäßbildung (Abbildung 2-1) (23). Zudem bindet Ang-2 in Abwesenheit von Tie-2 an Transmembranproteine (Integrine), die in den sogenannten „Tip-Zellen“ (die vorderen Zellen vaskulärer Aussprossungen) lokalisiert sind, und fördert so direkt die Migration von Endothelzellen und die Gefäßaussprossung (30, 31).

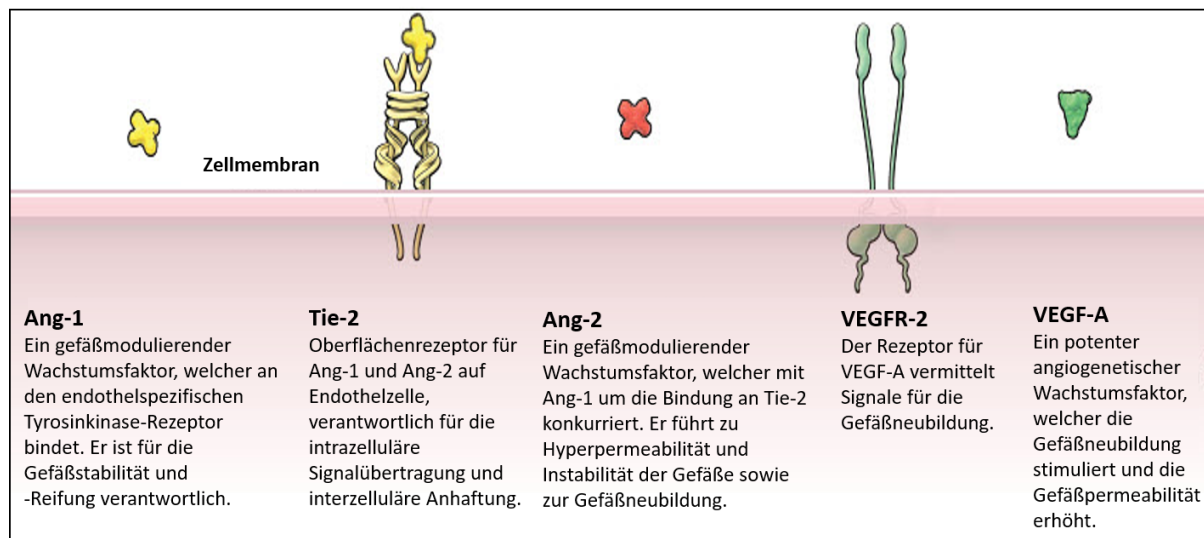


Abbildung 2-1: Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität

Ang-1 = Angiopoietin 1; Ang-2 = Angiopoietin 2; Tie-2 = Tyrosin Kinase 2; VEGFR-2 = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor 2; VEGF-A = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (modifiziert nach (32)).

Die Rolle von VEGF-A und dem Ang/Tie-2 Signalweg in der Pathogenese des DMÖ und der nAMD

Im gesunden Zustand ist der gefäßstabilisierende Wachstumsfaktor Ang-1 gegenüber Ang-2 verstärkt vorhanden und bindet an den Tie-2 Rezeptor, wodurch dieser aktiviert wird (Abbildung 2-2). Durch den aktivierten Ang-1/Tie-2 Signalweg wird die Expression des Transkriptionsfaktors nuclear factor-kappaB-2 (NF-kB) gehemmt (15, 33). NF-kB ist ein wichtiger Regulator von Entzündungsreaktionen in Endothelzellen und aktiviert die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen (34).

Im gesunden Auge ist der aktivierte Ang-1/Tie-2 Signalweg wichtig für die Aufrechterhaltung der Gefäßstabilität und des entzündungshemmenden, homöostatischen Zustandes. Er wirkt als molekulare Bremse, die einen Flüssigkeitsaustritt und Entzündungsreaktionen verhindert (15, 35).

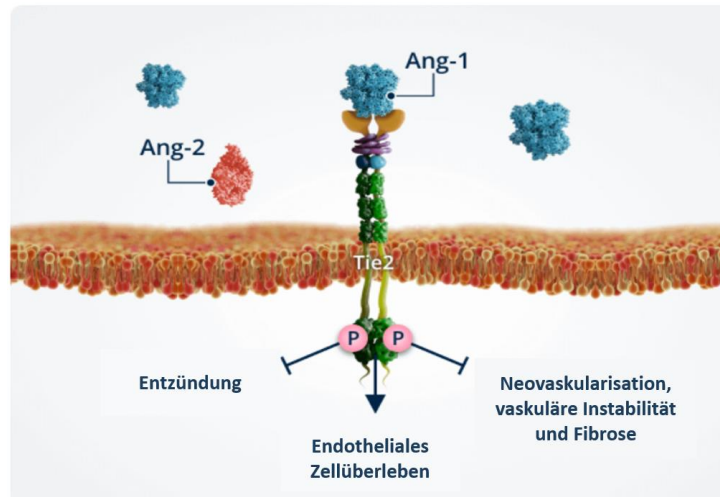


Abbildung 2-2: Gesunder Zustand der Blutgefäße.

Ang-1 = Angiopoietin-1; Ang-2 = Angiopoietin-2; Tie-2 = Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (eigene Abbildung, modifiziert nach (34)).

Im pathologischen Zustand des DMÖ und der nAMD hingegen erfolgt ein „angiogener Schalter“, sodass erhöhte Spiegel der proangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-A und Ang-2 vorliegen (siehe Abbildung 2-3) (36–38).

VEGF-A induziert durch die Bindung an VEGFR-2 Prozesse, die zur Gefäßneubildung führen. Ang-2 hemmt im pathologischen Zustand die kontinuierlich aktivierte Ang-1/Tie-2 Bindung und führt dadurch zu Gefäßdestabilisierung und Hyperpermeabilität. Die hohen VEGF-A und Ang-2 Spiegel verstärken sich dabei gegenseitig (synergistische Wirkung) (36, 39).

Positiver Feedbackloop

Die Hemmung von Tie-2 durch Ang-2 führt zu einer verstärkten Ang-2 Expression. Durch diesen positiven Feedbackloop wird die Ang-2 Expression weiter erhöht und die Hemmung von Tie-2 durch Ang-2 begünstigt (2, 15). Weiterhin werden die Endothelzellen durch Ang-2 empfänglicher für VEGF-A und andere proangiogene Faktoren (2, 40).

Einfluss auf Entzündungen

Die Hemmung von Tie-2 durch Ang-2 fördert zusätzlich Entzündungsprozesse über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB. Dieser Transkriptionsfaktor treibt die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen und die Expression von pro-inflammatorischen Genen an (2). Außerdem erleichtert NF-κB die Einwanderung von Leukozyten und Makrophagen in das umliegende Gewebe, wo sie die pathogenen Entzündungsvorgänge weiter antreiben (2, 14, 33, 34)

Einfluss auf die Perizyten

In erkrankten Gefäßen führt Ang-2 zu einer Ablösung der Perizyten, was das retinale Gefäßsystem destabilisiert und für VEGF-A und andere pro-inflammatorische Faktoren sensibilisiert (34, 41). Ein erhöhter VEGF-A Spiegel führt ebenfalls zu einer höheren

Gefäßinstabilität. Die durch die ausgelöste Neovaskularisation neu gebildeten Blutgefäße tragen wenige bis gar keine Perizyten und sind dadurch deutlich instabiler und brüchiger als normale Blutgefäße (1, 4). Somit kann es leicht zu Blutungen bzw. Einblutungen in den Glaskörper kommen, was mit einer Verschlechterung der Sehschärfe einhergeht. Ist auch die Makula in der Netzhautmitte von den Gefäßveränderungen betroffen, kann es zu einer Flüssigkeitsansammlung in diesem Areal kommen, woraus sich ein Makulaödem entwickelt (1).

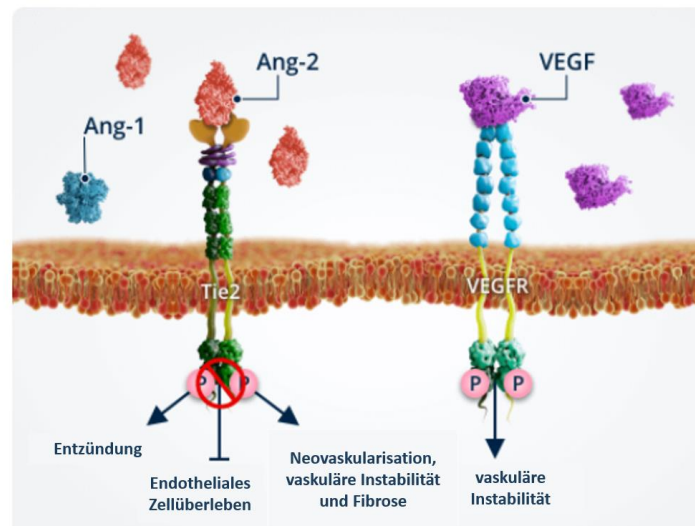


Abbildung 2-3: Pathologischer Zustand der Blutgefäße bei Vorliegen eines DMÖ oder einer nAMD.

Ang-1 = Angiotensin 1; Ang-2 = Angiotensin 2; VEGF(R) = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Rezeptor); Tie-2 = Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (eigene Abbildung, modifiziert nach (34)).

Insbesondere die synergistische Wirkung der erhöhten VEGF-A und Ang-2 Spiegel fördert die vaskuläre Instabilität und Angiogenese im erkrankten Auge (2). Folglich werden Entzündungsprozesse, Gefäßdurchlässigkeit sowie die Neovaskularisation gefördert.

Die simultane Inhibition der beiden Signalwege stellt daher einen vielversprechenden und neuartigen Therapieansatz in der Behandlung des DMÖ und der nAMD dar.

Faricimab zur Behandlung des DMÖ und der nAMD

Mit Faricimab steht ein humanisierter, bispezifischer Vollängen-Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1) zur Behandlung des DMÖ und der nAMD zur Verfügung, welcher zusätzlich zu VEGF-A gleichzeitig auch Ang-2 selektiv bindet und neutralisiert. Faricimab ist der erste Antikörper für die intraokulare Anwendung, welcher neben VEGF-A auch Ang-2 bindet und damit bispezifisch wirkt.

Faricimab wurde mittels der von Roche aufgebauten CrossMAB-Plattform entwickelt (42). CrossMAB ist eine proprietäre Technologie, welche die Heterodimerisierung von zwei

verschiedenen Antigen-Bindungsdomänen, im Fall von Faricimab eine Bindedomäne gegen VEGF-A und Ang-2, in einem einzigen Molekül, gewährleistet (siehe Abbildung 2-4) (43, 44).

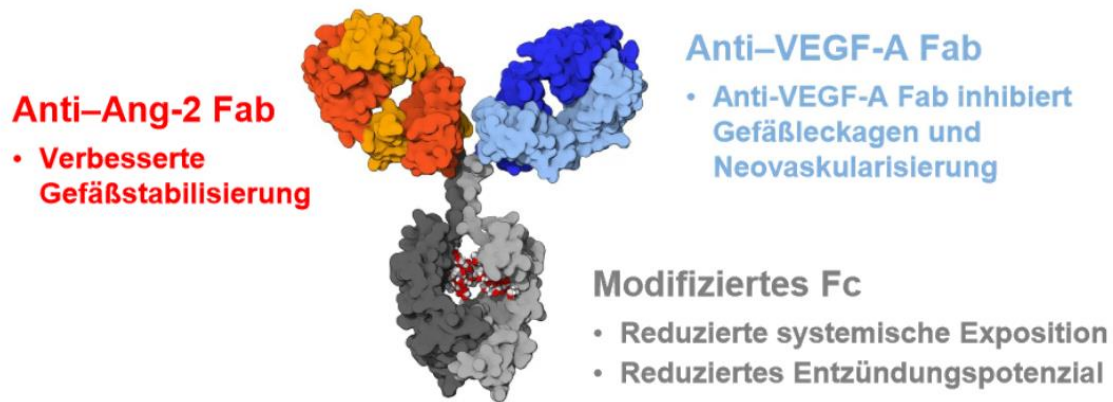


Abbildung 2-4: Struktur von Faricimab.

In gelb/orange ist die Ang-2 Bindedomäne, in blau die VEGF-A Bindedomäne und in grau der modifizierte Fc Teil dargestellt (modifiziert nach (45)). Ang-2 = Angiopoietin 2; VEGF-A = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A; Fab = Antigen-bindendes Fragment; Fc = Fragmentkristallisierbar.

Faricimab wurde auf Basis eines 150 kDa humanen IgG1 Immunglobulins hergestellt und besteht aus zwei verschiedenen schweren und zwei verschiedenen leichten Ketten (siehe Abbildung 2-4). Es erfolgte die Paarung der schweren und leichten Ketten der VEGF-A und Ang-2 Antikörper, wobei der fragmentkristallisierbare (Fc, Fragment crystallisable, Fc)-Teil des Antikörpers speziell für die intraokulare Anwendung entwickelt wurde. Da der Wirkmechanismus von Faricimab auf der Ligandenneutralisierung von VEGF-A und Ang-2 beruht, wurde die Fc-Region des Antikörpers so konstruiert, dass er keine Immun-Effektor-Funktionen wie Antikörper-induzierte zelluläre Zytotoxizität (ADCC, Antibody-dependent cellular cytotoxicity) oder Antikörper-induzierte zelluläre Phagozytose (ADCP, Antibody-dependent cellular phagocytosis) auslöst (43, 46). Faricimab liegt durch die modifizierte Fc-Region in niedrigeren systemischen Konzentrationen vor und wird systemisch auch schneller abgebaut als Antikörper mit intakter Fc-Region. Im Auge liegt Faricimab weiterhin in ausreichend hoher Konzentration vor und ist daher spezifisch für die intraokulare Anwendung einsetzbar (43, 46). Die veränderte Fc-Region resultiert zudem in einem insgesamt reduzierten Potenzial zur Thrombozytenaktivierung, was das Entzündungspotenzial im Vergleich zu Antikörpern mit intakter Fc-Region herabsetzt (43, 46). In vitro Daten zeigen, dass Faricimab das humane VEGF₁₆₅ und VEGF₁₂₁ (zwei Isoformen von VEGF-A) mit einer Dissoziationskonstante (K_D) von 3 nM bindet (43, 46). Angiopoietine sind oligomere Proteine, die in kinetischen Studien nur schwer zu messen sind. Aus diesem Grund wurden die Ang-Rezeptor-Bindungsdomänen (RBD) als Fc Fusionsprotein verwendet (47). Es konnte gezeigt werden, dass Faricimab das humane Ang-2 RBD-Fc Fusionsprotein mit einer K_D von 22 nM spezifisch bindet. Eine Bindung von humanem Ang-1 RBD-Fc Fusionsprotein wurde nicht nachgewiesen (43, 46).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Unterschied zu bisherigen VEGF-A Inhibitoren ist der Wirkmechanismus von Faricimab gekennzeichnet durch eine Ligandenbindung von VEGF-A und Ang-2 an die spezifischen Antigenbindungsstellen und führt dadurch zu einer zeitgleichen Neutralisierung der zwei Moleküle.

In einem Mausmodell (Mäuse mit spontaner choroidaler Neovaskularisation, CNV) reduzierten anti-Ang-2 oder anti-VEGF-A/anti-Ang-2 Moleküle die Anzahl der CNV-Läsionen und die vaskuläre Leckage (43, 46, 48). Es wurde bestätigt, dass die Kombinationstherapie aus anti-VEGF-A und anti-Ang-2 einen positiven additiven Effekt gegenüber der Einzeltherapie aufweist (48).

Mit Faricimab existiert in der intraokularen Anwendung ein neuartiger Therapieansatz. Als erster bispezifischer Antikörper bindet es die zwei Mediatoren VEGF-A und Ang-2 durch ein einziges Molekül simultan.

Folgendes zeichnet Faricimab aus:

- Die Bindung von VEGF-A inhibiert Gefäßleckagen und eine Neovaskularisation (34).
- Durch die Bindung von Ang-2 wird der Perizytenverlust verhindert, was zu einer verbesserten Gefäßstabilisierung führt. Diese wiederum kann den Austritt von Flüssigkeit verhindern.
- Es führt zu einer Hemmung der Ang-2-Integrin-Rezeptor vermittelten Endothelaussprossung.

Mit Faricimab haben Patienten mit einem DMÖ oder einer nAMD erstmals die Möglichkeit einer Therapie, die nicht nur VEGF-A, sondern auch Ang-2, also zwei der Hauptmediatoren im pathogenen Zustand, neutralisiert und damit eine hochpotente und hochspezifische effektive Therapie darstellt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	Nein	15.09.2022	A
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)	Nein	15.09.2022	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Faricimab (Vabysmo[®]) entnommen (49).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Faricimab wurde auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) dargestellt. Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*; 237(4):185–222, 2017. doi: 10.1159/000458539.
2. Joussem AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada Ruiz C, Zarbin M. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye (Lond)*; 35(5):1305–16, 2021. doi: 10.1038/s41433-020-01377-x.
3. Romero-Aroca P. Targeting the Pathophysiology of Diabetic Macular Edema. *Dia Care*; 33(11):2484–5, 2010. doi: 10.2337/dc10-1580.
4. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*; 2016:2156273, 2016. doi: 10.1155/2016/2156273.
5. Lindert J. Diabetisches Makulaödem: Wenn die Netzhaut des Auges erkrankt. URL: <https://www.gesundes-auge.de/krankheiten/einfluss-krankheiten/diabetisches-makulaedem/>.
6. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). Diabetische Retinopathie: Stand: Juni 2022. URL: <http://cms.augeninfo.de/hauptmenu/augenheilkunde/augenerkrankungen/netzhauterkrankungen/diabetische-retinopathie.html>.
7. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*; 14(4):240–8, 1999. doi: 10.3109/08820539909069543.

8. Spital G. Therapie des diabetischen Makulaödems. *Diabetologe*; 14(8):577–89, 2018. doi: 10.1007/s11428-018-0404-1.
9. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Dia Care*; 21 Suppl 3:C11-4, 1998. doi: 10.2337/diacare.21.3.c11.
10. Bright Focus Foundation. Age-Related Macular Degeneration: Facts & Figures: Stand: Juli 2021. URL: <https://www.brightfocus.org/macular/article/age-related-macular-facts-figures> [aufgerufen am: 15.07.2022].
11. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*; 10:31, 2010. doi: 10.1186/1471-2415-10-31.
12. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*; 7(1):31, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00265-2.
13. Wykoff CC, Clark WL, Nielsen JS, Brill JV, Greene LS, Heggen CL. Optimizing Anti-VEGF Treatment Outcomes for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Manag Care Spec Pharm*; 24(2-a Suppl):S3-S15, 2018. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3.
14. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov*; 16(9):635–61, 2017. doi: 10.1038/nrd.2016.278.
15. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, Csaky KG, Lai TYY, Loewenstein A et al. THE ANGIOPOIETIN/TIE PATHWAY IN RETINAL VASCULAR DISEASES: A Review. *Retina*; 41(1):1–19, 2021. doi: 10.1097/IAE.0000000000003003.
16. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*; 9(6):669–76, 2003. doi: 10.1038/nm0603-669.
17. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*; 407(6801):242–8, 2000. doi: 10.1038/35025215.
18. Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and A1 in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*; 273(21):13313–6, 1998. doi: 10.1074/jbc.273.21.13313.
19. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem*; 273(46):30336–43, 1998. doi: 10.1074/jbc.273.46.30336.
20. Ku DD, Zaleski JK, Liu S, Brock TA. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. *Am J Physiol*; 265(2 Pt 2):H586-92, 1993. doi: 10.1152/ajpheart.1993.265.2.H586.
21. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*; 219(4587):983–5, 1983. doi: 10.1126/science.6823562.

22. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J*; 437(2):169–83, 2011. doi: 10.1042/BJ20110301.
23. Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis*; 12(2):125–37, 2009. doi: 10.1007/s10456-009-9147-3.
24. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell*; 87(7):1171–80, 1996. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81813-9.
25. Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M et al. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature*; 376(6535):70–4, 1995. doi: 10.1038/376070a0.
26. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*; 277(5322):55–60, 1997. doi: 10.1126/science.277.5322.55.
27. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell*; 87(7):1161–9, 1996. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81812-7.
28. Sundberg C, Kowanetz M, Brown LF, Detmar M, Dvorak HF. Stable expression of angiopoietin-1 and other markers by cultured pericytes: phenotypic similarities to a subpopulation of cells in maturing vessels during later stages of angiogenesis in vivo. *Lab Invest*; 82(4):387–401, 2002. doi: 10.1038/labinvest.3780433.
29. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood*; 103(11):4150–6, 2004. doi: 10.1182/blood-2003-10-3685.
30. Felcht M, Luck R, Schering A, Seidel P, Srivastava K, Hu J et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling. *J Clin Invest*; 122(6):1991–2005, 2012. doi: 10.1172/JCI58832.
31. Thomas M, Felcht M, Kruse K, Kretschmer S, Deppermann C, Biesdorf A et al. Angiopoietin-2 stimulation of endothelial cells induces α v β 3 integrin internalization and degradation. *J Biol Chem*; 285(31):23842–9, 2010. doi: 10.1074/jbc.M109.097543.
32. The Angiogenesis Foundation. Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität; 2020.
33. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 10(3):165–77, 2009. doi: 10.1038/nrm2639.
34. Roche. A closer look at vascular instability. URL: <https://eyeonangiopoietins.global/home/ang-tie-signalling.html#vascular-instability>.
35. Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol*; 24(5):432–8, 2017. doi: 10.1097/MOH.0000000000000361.

36. Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, Danzig CJ, Weng CY, Eichenbaum DA et al. Angiopoietins as Potential Targets in Management of Retinal Disease. *Clin Ophthalmol*; 15:3747–55, 2021. doi: 10.2147/OPHTH.S231801.
37. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*; 139(3):476–81, 2005. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.004.
38. Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM, Lehti K, Pessi T, Liinamaa J et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGFβ1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol*; 91(6):531–9, 2013. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02473.x.
39. Peters S, Cree IA, Alexander R, Turowski P, Ockrim Z, Patel J et al. Angiopoietin modulation of vascular endothelial growth factor: Effects on retinal endothelial cell permeability. *Cytokine*; 40(2):144–50, 2007. doi: 10.1016/j.cyto.2007.09.001.
40. Benest AV, Kruse K, Savant S, Thomas M, Laib AM, Loos EK et al. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS One*; 8(8):e70459, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0070459.
41. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*; 8(5), 2019. doi: 10.3390/cells8050471.
42. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A. Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)*; 34(5):802–4, 2020. doi: 10.1038/s41433-019-0670-1.
43. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Bo Tun SB et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAB optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*; 8(11):1265–88, 2016. doi: 10.15252/emmm.201505889.
44. Schaefer W, Regula JT, Böhner M, Schanzer J, Croasdale R, Dürr H et al. Immunoglobulin domain crossover as a generic approach for the production of bispecific IgG antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 108(27):11187–92, 2011. doi: 10.1073/pnas.1019002108.
45. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC 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*; 126(8):1155–70, 2019. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023.
46. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Chui Ming GC, Tun SBB et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAB optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med*; 11(5), 2019. doi: 10.15252/emmm.201910666.
47. Barton WA, Tzvetkova-Robev D, Miranda EP, Kolev MV, Rajashankar KR, Himanen JP et al. Crystal structures of the Tie2 receptor ectodomain and the angiopoietin-2-Tie2 complex. *Nat Struct Mol Biol*; 13(6):524–32, 2006. doi: 10.1038/nsmb1101.

48. Foxton RH, Uhles S, Grüner S, Revelant F, Ullmer C. Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*; 11(5), 2019. doi: 10.15252/emmm.201810204.
49. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand 09/2022; 2022.