

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: 21.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Struktur von Faricimab.	6
Abbildung 2-2: Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität.....	8
Abbildung 2-3: Gesunder Zustand der Blutgefäße.	9
Abbildung 2-4: Pathologischer Zustand der Blutgefäße bei Vorliegen eines RVV	10

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
CNV	Choroidale Neovaskularisation
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
Fab	Antigen-bindendes Fragment (Fragment antigen binding)
Fc	Fragmentkristallisierbare Region (Fragment crystallisable)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG1	Immunglobulin G1
K _D	Dissoziationskonstante
nAMD	Neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration
PZN	Pharmazentralnummer
RBD	Rezeptor-Bindungsdomäne
RVV	Retinaler Venenverschluss
Tie-1/-2	Tyrosin Kinase Rezeptor 1/2
VAV	Venenastverschluss
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
ZVV	Zentralvenenverschluss

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.

Wirkmechanismus von Faricimab

Faricimab ist ein humanisierter, bispezifischer Volllänge-Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), welcher den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A, Vascular endothelial growth factor A) und Angiopoietin 2 (Ang-2) selektiv bindet und neutralisiert. Faricimab ist der erste Antikörper für die intraokulare Anwendung, welcher bispezifisch wirkt.

Faricimab wurde mittels der von Roche aufgebauten CrossMAB-Plattform entwickelt (1). CrossMAB ist eine proprietäre Technologie, welche die Heterodimerisierung von zwei verschiedenen Antigen-Bindungsdomänen in einem einzigen Molekül gewährleistet (siehe Abbildung 2-1) (2, 3).

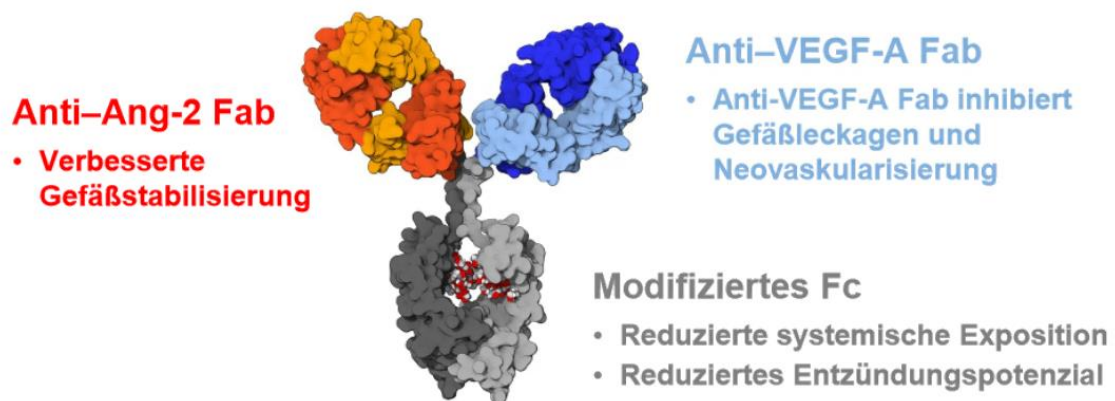


Abbildung 2-1: Struktur von Faricimab.

In gelb/orange ist die Ang-2 Bindedomäne, in blau die VEGF-A Bindedomäne und in grau der modifizierte Fc Teil dargestellt (modifiziert nach (4)). 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 2-1). Es erfolgte die Paarung der schweren und leichten Ketten der anti-VEGF-A und anti-Ang-2 Antikörper, wobei der fragmentkristallisierbare (Fc, Fragment

crystallisable)-Teil des Antikörpers speziell für die intraokulare Anwendung entwickelt wurde. Da der Wirkmechanismus von Faricimab auf der Ligandenneutralisierung 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 (2, 5). 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 menschlichen Auge liegt Faricimab nach intravitrealer Injektion in ausreichend hoher Konzentration vor und ist daher spezifisch für die intraokulare Anwendung einsetzbar (2, 5). 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 (2, 5).

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

VEGF-A ist der potenteste proangiogene Wachstumsfaktor (6), welcher sowohl die Proliferation, Migration und das Überleben von Endothelzellen (innerste Zellschicht der Blutgefäße) als auch die Erweiterung von Blutgefäßen fördert (6–10). Aufgrund seiner Wirkung auf die Gefäßpermeabilität wurde VEGF-A zuerst als vaskulärer Permeabilitätsfaktor (VPF, Vascular permeability factor) beschrieben (11). VEGF-A übt seine Funktion hauptsächlich durch Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (VEGFR-2, Vascular endothelial growth factor receptor 2) aus (Abbildung 2-2) (12).

Der Angiotensin (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 (13). Ang-1 ist der agonistische Ligand für den Rezeptor Tie-2, während Ang-2 als Antagonist fungiert (14–16).

Ang-1 wird kontinuierlich von Perizyten (Zellen der extrazellulären Matrix, die Blutkapillaren von außen umschließen) und glatten 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 (17, 18). Gleichzeitig hemmt Ang-1 die Expression von Ang-2 und von pro-inflammatorischen Molekülen (13).

Im Gegensatz dazu wird Ang-2 in Endothelzellen gebildet und in Folge einer Zytokin-abhängigen Aktivierung abgegeben (19). Ang-2 hemmt die kontinuierlich aktivierte Ang-1/Tie-2 Signalkaskade und fördert dadurch Gefäßinstabilität, Hyperpermeabilität und pathologische Blutgefäßbildung (Abbildung 2-2) (13).

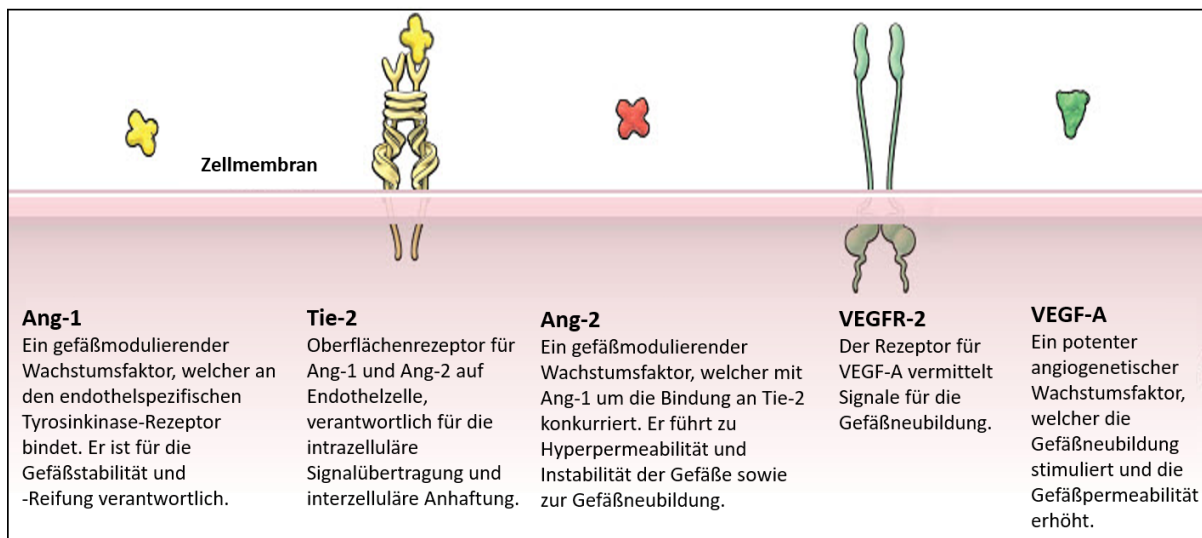


Abbildung 2-2: Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität

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 (20)).

Die physiologische und pathologische Rolle von VEGF-A und dem Ang/Tie-2 Signalweg

Im physiologischen Zustand ist der gefäßstabilisierende Wachstumsfaktor Ang-1 gegenüber Ang-2 verstärkt vorhanden und bindet an den Tie-2 Rezeptor, wodurch dieser aktiviert wird (Abbildung 2-3).

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 (21, 22).

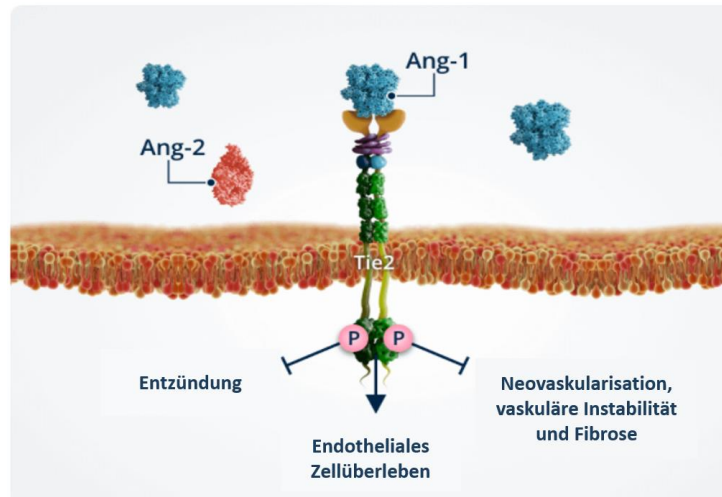


Abbildung 2-3: Gesunder Zustand der Blutgefäße.

Ang-1 = Angiopoietin-1; Ang-2 = Angiopoietin-2; Tie-2 = Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (eigene Abbildung, modifiziert nach (23)).

Im pathologischen Zustand hingegen erfolgt ein „angiogener Schalter“, sodass erhöhte Spiegel der proangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-A und Ang-2 vorliegen (siehe Abbildung 2-4) (24–26).

VEGF-A induziert Prozesse, die zur Gefäßneubildung führen. Ang-2 hemmt 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) (24, 27).

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 (22, 28). Weiterhin werden die Endothelzellen durch Ang-2 empfänglicher für VEGF-A und andere proangiogene Faktoren (28, 29).

Einfluss auf Entzündungen

Die Hemmung von Tie-2 durch Ang-2 fördert zusätzlich Entzündungsprozesse. Entzündungsfördernde Zytokine werden freigesetzt und die Expression von pro-inflammatorischen Genen wird angeschaltet (28). Außerdem wandern Leukozyten und Makrophagen in das umliegende Gewebe ein, wo sie die pathogenen Entzündungsvorgänge weiter antreiben (23, 28, 30, 31)

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 (23, 32). Ein erhöhter VEGF-A Spiegel führt ebenfalls zu einer höheren Gefäßinstabilität. Neu gebildete Blutgefäße tragen wenige bis gar keine Perizyten und sind

dadurch deutlich instabiler und brüchiger als normale Blutgefäße (33, 34). Somit kann es leicht zu Blutungen bzw. Einblutungen in den Glaskörper kommen, was mit einer Verschlechterung der Sehschärfe einhergeht.

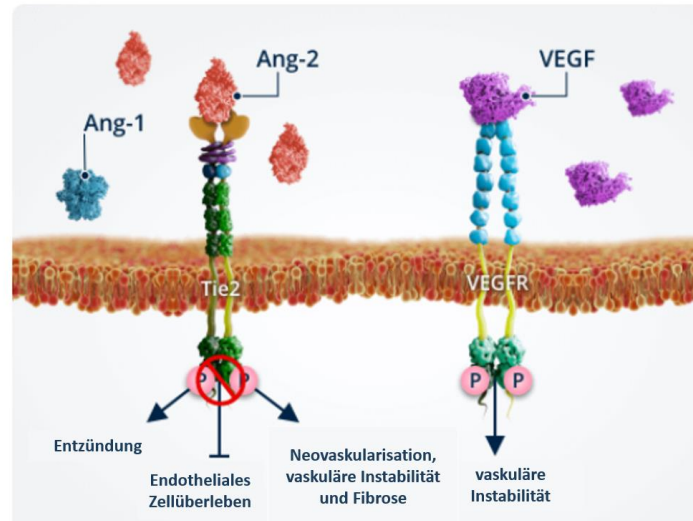


Abbildung 2-4: Pathologischer Zustand der Blutgefäße bei Vorliegen eines RVV

Ang-1 = Angiopoietin 1; Ang-2 = Angiopoietin 2; VEGF(R) = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Rezeptor); Tie-2 = Tyrosin Kinase Rezeptor 2 (eigene Abbildung, modifiziert nach (23)).

Insbesondere die synergistische Wirkung der erhöhten VEGF-A und Ang-2 Spiegel fördert die vaskuläre Instabilität und Angiogenese im erkrankten Auge (28). Die simultane Inhibition der beiden Signalwege stellt daher einen vielversprechenden und neuartigen Therapieansatz in der Behandlung retinaler Augenerkrankungen dar. Der Einsatz von Faricimab beim diabetischen Makulaödem (DMÖ) und der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (siehe Tabelle 2-4) (35, 36). Thema des nun vorliegenden Dossiers ist das neue Anwendungsgebiet Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV; Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Tabelle 2-3).

Die Rolle von Faricimab in der Regulation von Angiogenese und Gefäßpermeabilität

Im Unterschied zu bisherigen Inhibitoren gegen VEGF-A ist der Wirkmechanismus von Faricimab gekennzeichnet durch eine Ligandenbindung von VEGF-A und Ang-2 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 (2, 5, 37). Es wurde bestätigt, dass die Kombinationstherapie aus anti-VEGF-A und anti-Ang-2 einen positiven additiven Effekt gegenüber der Einzeltherapie aufweist (37).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Faricimab ist der erste bispezifische Antikörper zur intraokularen Anwendung und damit ein neuartiger Therapieansatz.

Mit Faricimab haben Patienten 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 aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV])	Nein	26.07.2024	A
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 (38).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	15.09.2022
Faricimab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neovaskulärer (feuchter) altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD)	15.09.2022

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.

Die in Tabelle 2-4 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Faricimab (Vabysmo®) entnommen (38).

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. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. The Angiogenesis Foundation. Angiopoietin: ein wesentlicher Regulator der Gefäßstabilität; 2020.
21. Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol*; 24(5):432–8, 2017. doi: 10.1097/MOH.0000000000000361.
22. 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.
23. Roche. A closer look at vascular instability. URL: <https://eyeonangiopoietins.global/home/ang-tie-signalling.html#vascular-instability>.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Diabetisches Makulaödem): Vom 6. April 2023.
36. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Faricimab (Neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration).: Vom 6. April 2023.
37. 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.
38. Roche. Fachinformation VABYSMO® (Faricimab): Stand: Juli 2024; 2024.