

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

## **hier: Wirkstoff Cenegermin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 20. März 2018  
von 11.00 Uhr bis 12.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Dompé farmaceutici S.p.A.:**

Frau Bausch

Frau Grobeiu

Frau Kirchner-Culca

Frau van Nooten

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft** und für den **Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (DOG/BVA):**

Herr Prof. Dr. Bachmann

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD):**

Herr Prof. Dr. Geerling

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Melchior

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, hier konkret im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffes Cenegermin, ein Orphan Drug, das durch die Dossierbewertung des G-BA vom 15. Februar 2018 beurteilt worden ist. Diese Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Februar 2018 ist auch Gegenstand der Stellungnahmen gewesen, die zum einen vom verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer, vom Unternehmen Dompé farmaceutici, und zum anderen von der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und vom Berufsverband der Augenärzte Deutschlands abgegeben wurden, weiter von Klinikern, namentlich von Herrn Professor Dr. Uwe Pleyer von der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie von der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und von Herrn Professor Dr. Geerling vom Universitätsklinikum Düsseldorf. Von den Industrieverbänden haben der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Bevor ich zur inhaltlichen Erörterung komme, muss ich für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Dompé, müsste Frau Bausch anwesend sein – ja –, dann Frau Grobeiu – ja –, dann Frau Kirchner-Culca – ja – und Frau van Nooten – jawohl. Für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und den Berufsverband der Augenärzte müsste Herr Professor Dr. Bachmann anwesend sein – jawohl –, weiter für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Professor Dr. Geerling – ja –; ferner müssten für den vfa Herr Dr. Rasch und Frau Melchior anwesend sein – jawohl. Zudem sind Übersetzer anwesend. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Ich werde einleitend dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen, die zur Dossierbewertung durch den G-BA zu sagen sind.

Mich würde interessieren – vielleicht können Sie das in Ihrer ersten Stellungnahme und Ihrem ersten Statement bereits teilweise berücksichtigen –, ob aus dem Ergebnis des Färbetests nach acht Wochen tatsächlich auf eine Heilung der Hornhaut geschlossen werden kann und damit Rückschlüsse auf die Vermeidung von Folgeschäden oder eines Neuauftretens der Erkrankung gezogen werden können. Weiter würde mich interessieren, wie die Spontanheilungsrate bzw. die Heilungsrate bei einer Behandlung nur mit Tränenersatzmitteln eingeschätzt wird. Relevant wären auch noch Fragestellungen dergestalt, wie die Nebenwirkungen der Augentropfen einzuschätzen und wie sie von den Symptomen der Grunderkrankung abgrenzbar sind. Das sollte auf alle Fälle erörtert werden.

Noch ein geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb schalten Sie bitte, bevor Sie das Wort ergreifen, Ihr Mikrofon ein und nennen Sie bitte jeweils entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft oder was auch immer. – Jetzt gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, wenn er es wünscht, einleitend Stellung zu nehmen. – Machen Sie das, Frau van Nooten?

**Frau van Nooten (Dompé farmaceutici):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau van Nooten, Sie haben das Wort.

**Frau van Nooten (Dompé farmaceutici):** Sehr geehrter Herr Professor Dr. Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns heute anhören. Lassen Sie mich eingangs unser Team kurz vorstellen. Ich selbst heiße Floortje van Nooten und vertrete Global Market Access. An meiner rechten Seite sitzt Frau Grobeiu, Global Medical Affairs; neben ihr sitzt von Medical Affairs Deutschland Frau Bausch, und auf meiner linken Seite sitzt Frau Kirchner, Market Access Deutschland.

Dompé möchte sich für die Möglichkeit bedanken, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des G-BA den Nutzen und die Vorteile unseres ersten in Deutschland eingeführten und selbst hergestellten Präparats Cenegermin vorstellen zu dürfen. Für die inhaltlich einleitenden Worte würde ich gerne an meine Kollegin Jennifer Bausch übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Bitte schön, Frau Bausch.

**Frau Bausch (Dompé farmaceutici):** Vielen Dank auch von meiner Seite für die Möglichkeit. Ich beginne mit einigen einleitenden Worten zur neurotrophen Keratitis. Die neurotrophe Keratitis ist eine selten auftretende Augenerkrankung, die durch nicht heilende Läsionen der Hornhaut gekennzeichnet ist. Dazu ist grundsätzlich zu sagen: Die Hornhaut besitzt keine Blutgefäße. Dafür ist sie aber das von Nerven am stärksten durchzogene Gewebe des Körpers. Kommt es nun zu einer Schädigung der Hornhautnerven wie bei der neurotrophen Keratitis, zum Beispiel ausgelöst durch Herpesinfektionen oder Veränderungen infolge von Operationen am Auge, können spontane Läsionen an der Hornhaut auftreten, die nicht von alleine wieder heilen. Im Vergleich dazu erfolgt die spontane Heilung bei gesunden Menschen schon nach kurzer Zeit selbstständig. Erfolgt keine Heilung, kann es im weiteren Verlauf der neurotrophen Keratitis zu Komplikationen kommen.

Allgemein ist zu sagen, dass die Symptome mehrheitlich unilateral auftreten, also einseitig. Im Frühstadium der Erkrankung, der neurotrophen Keratitis, leiden Patienten häufig unter Symptomen wie einer Trockenheit des Auges und Fotophobie, aber auch unter Problemen im Alltag, beispielsweise Beeinträchtigungen, wenn über längere Zeit etwas gelesen werden soll. Paradoxe Weise können Symptome wie Schmerzen und Unbehagen beim Voranschreiten der Erkrankung abklingen. Im Wesentlichen ist dies auf die Schädigung der Hornhautnerven und eine damit einhergehende sensorische Unempfindlichkeit zurückzuführen.

Additionell lässt sich die neurotrophe Keratitis in drei Stadien einteilen. In Stadium I manifestiert sich die Läsion als punktförmige oberflächige Färbung der Hornhaut. Stadium II zeigt einen persistierenden Epitheldefekt, und Stadium III ist durch beginnende Entwicklung von Hornhautgeschwüren gekennzeichnet, die über stromales Einschmelzen bis hin zur Perforation gehen können. Wird das Fortschreiten der Erkrankung nicht durch therapeutische Intervention kontrolliert, kann die neurotrophe Keratitis zu einem verheerenden Zustand für den betroffenen Patienten werden, der unter anderem darin münden kann, dass der Patient den Verlust des Auges erleidet.

Nachfolgend möchte ich einen kurzen Überblick über die allgemein anerkannten Behandlungsziele geben. Grundsätzlich basiert die Art der Behandlung auf dem Schweregrad. Das oberste Behandlungsziel über alle Stadien hinweg ist die Hornhautheilung, also die Heilung der Läsionen. Eine entsprechende Relevanz sollte, wann immer eine Beurteilung der neurotrophen Keratitis stattfindet, der Hornhautheilung eingeräumt werden. Entsprechend ist die Hornhautheilung nicht nur aus ärztlicher, sondern auch aus Patientensicht relevant. Auch in Bezug auf sekundäre Infektionen spielt eine intakte Hornhautoberfläche eine große Rolle. Eine fehlende Epithelschicht, quasi das Fehlen des Deckels, birgt ein großes Risiko für nachfolgende Infektionen. Fehlt ein intaktes Epithel, also eine natürliche Barriere für bakterielle Erreger, können Bakterien oder Keime ungehindert ins Augeninnere gelangen und Komplikationen verursachen.

Nun möchte ich einige Worte zu den Therapieansätzen verlieren: Leichte Fälle der neurotrophen Keratitis lassen sich in der Regel gut durch künstliche Tränenflüssigkeit oder Kontaktlinsen behandeln. Sie stellen hier geeignete Therapieoptionen dar. Mittelschwere und schwere Fälle der neurotrophen Keratitis bedürfen in der Regel invasiver Methoden. Das kann zum Beispiel die Tarsorrhaphie sein, also der Verschluss des Auges durch ein Vernähen der Augenlider, der Konjunktivallappen, das Vernähen

der Bindehaut als Schutz über die Hornhaut, die Amnionmembrantransplantation oder das Vernähen von Gebärmutterhaut als Schutz der Hornhaut. Grundsätzlich ist es ein anerkanntes klinisches Ziel, die Integrität der Hornhautoberfläche schnellstmöglich herzustellen. Dabei wird nicht selten die Sehkraft des Patienten geopfert, aber auch ästhetische Aspekte. Entsprechend ist die Erkrankung mit einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Was genau bedeutet dies für den Patienten? Im Wesentlichen sind es Ängste für den Patienten. Der Patient hat Angst vor dem Verlust der Sehkraft, er hat Angst, entstehende Effekte durch chirurgische Eingriffe zu erleiden, und er hat Angst vor den chirurgischen Eingriffen selbst. Anzumerken ist weiterhin, dass die Patienten sehr häufig mehrerer Behandlungen bedürfen, da das Epithel immer wieder aufbricht.

Vor diesem Hintergrund bietet Cenegermin einen medikamentösen Behandlungsansatz für Patienten mit mittelschwerer und schwerer neurotropher Keratitis, der erstmalig die zugrunde liegende Pathophysiologie der Erkrankung adressiert. Die Behandlung mit Cenegermin in Augentropfenform über eine begrenzte Dauer bietet eine Chance, den Einsatz invasiver Methoden zu reduzieren.

Die beiden klinischen Zulassungsstudien mit insgesamt 222 Patienten bestätigen die Wirksamkeit von Cenegermin, die anhand des in der klinischen Praxis als am relevantesten bewerteten Endpunkts, der Heilung der Hornhaut, gemessen wurde. Wir sprechen uns an dieser Stelle gegen die Empfehlung des G-BA aus, dass Heilung der Hornhaut kein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Gleichzeitig zeigt Cenegermin ein gutes Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen waren in erster Linie okulärer Natur. Außerdem konnten wir positive Ergebnisse in Bezug auf den Gesundheitszustand der Patienten zeigen. Wie in der schriftlichen Stellungnahme bereits erwähnt, ist Dompé der Auffassung, dass für beide Studien die Ergebnisse des EQ-5D VAS berücksichtigt werden sollen. Deshalb bitten wir den G-BA, die Daten aus der Studie NGF 0214 und die Daten der Metaanalyse einzubeziehen.

Zusammenfassend halte ich noch einmal fest: Es handelt sich bei der neurotrophen Keratitis um eine seltene Erkrankung der Augenhornhaut, die mit vielen Herausforderungen einhergeht. Topisch applizierbares Cenegermin zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Patienten mit mittelschwerer und schwerer neurotropher Keratitis und bestätigt damit, dass der menschliche Nervenwachstumsfaktor einen geeigneten Ansatz zur Behandlung der neurotrophen Keratitis bieten kann, indem er erstmalig an den pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung ansetzt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich habe zwei einleitende Fragen an die anwesenden Kliniker, an Herrn Professor Bachmann und Herrn Professor Geerling. Sie hatten ja beide in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass der primäre Studienendpunkt der Zulassungsstudie, nämlich die Heilung, als patientenrelevant einzustufen sei. Dazu nenne ich noch einmal meine Fragestellung, die ich eingangs erwähnt hatte: Kann aus dem Ergebnis des Färbetests nach acht Wochen tatsächlich auf eine Heilung geschlossen und damit die Schlussfolgerung einer Vermeidung von Folgeschäden oder eines Neuauftretens der Erkrankung gezogen werden? Wie sieht es mit der Spontanheilungsrate und der Heilungsrate bei Behandlung mit Tränenersatzmitteln aus?

Ferner hatten Sie beide in Ihren Stellungnahmen auch gesagt, dass Sie in dem hier zur Beurteilung anstehenden Wirkstoff einen pathophysiologischen Therapieansatz sehen, der neu und vielversprechend bei neurotropher Keratopathie im Stadium II oder III sein kann. Vielleicht können Sie uns da noch ein paar Hintergründe geben. – Ich würde mit Herrn Bachmann anfangen und dann Herrn Geerling das Wort geben. – Bitte schön. – Anschließend kommt Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank, dass ich als Vertreter von BVA und DOG hier reden darf. Prinzipiell waren die Ausführungen von Frau Bausch schon sehr umfassend; sie haben den Sachverhalt sehr gut dargestellt.

Zu den Hintergründen, was dieses Endziel angeht, den Verschluss wiederherzustellen, kann aus Sicht des Kliniklers absolut bestätigt werden, dass dies das oberste Ziel ist.

In Bezug auf die Frage, inwieweit bei Epithelschluss nach acht Wochen eine dauerhafte Heilung herbeigeführt wird, kann, auf den Untersuchungsergebnissen basierend, keine Einschätzung erfolgen, weil die Untersuchung zeitlich limitiert ist. Vom Pathomechanismus her ist die Vermutung sicherlich gerechtfertigt, dass auch nach Heilung des Epithels erneute Epithelaufbrüche stattfinden können. Allerdings befindet man sich, solange ein solcher Epithelaufbruch besteht, häufig in einer Situation, die durch die andauernden Entzündungsvorgänge im Bereich des Defektes die Heilung verhindern, sodass, sobald die Heilung einmal erreicht wurde, sprich das Epithel den Defektbereich, das defekte Areal, wieder bedeckt hat, man zumindest eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hat, dass dieser Zustand auch besser erhalten werden kann. Insofern kann man sicherlich nicht davon ausgehen, dass eine dauerhafte Heilung erreicht wird, aber doch die Integrität der Augenoberfläche zunächst sichergestellt wird und diese mit konventionellen Medikamenten auch aufrechterhalten werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vöcking und ich haben uns jetzt hier gerade folgende Frage gestellt, zu der Sie vielleicht zwei, drei Takte sagen können: Was passiert im Auge, welcher Mechanismus wird ganz konkret ausgelöst, wenn dieser Wirkstoff aufgebracht wird? Bitte erläutern Sie es einfach einmal für die Laien, für die zwei Juristen, die hier sitzen. Das ist also eine Lernfrage.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Das Problem bei Wunden im Bereich der Augenoberfläche ist die dadurch bestehende Möglichkeit, dass Keime in die Hornhaut eindringen können. Das Epithel besitzt zum einen sicherlich eine Funktion in dem Sinne, dass es die Augenoberfläche glätten soll, aber zum anderen als eine Art Schutzbarriere verhindern soll, dass Keime in die Hornhaut und über die Hornhaut dann auch in das Augeninnere eindringen können.

Es ist aus Laborexperimenten bekannt, dass der Wirkstoff NGF die Proliferation und Migration von Hartepithelzellen fördert. Das ist auch der Effekt, den man sich bei Anwendung im Bereich dieser Defekte der Hornhautoberfläche zunutze macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Geerling noch. – Ich habe Sie auf der Liste, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Vielen Dank auch von meiner Seite, Herr Professor Hecken, an den G-BA für die Möglichkeit, hier noch einmal Stellung zu beziehen, was ich aus eigener Veranlassung deswegen tue, weil ich Patienten mit diesem Krankheitsbild seit vielen Jahren behandle und eigentlich seit 30 Jahren auf die Verfügbarkeit eines solchen Wirkstoffes warte, der vor 30 Jahren in einer *Lancet*-Publikation damals erstbeschrieben wurde.

Ich würde gern die letzte Frage noch einmal aufgreifen wollen, die Lehrfrage: Wenn Sie sich das sozusagen wie ein Wachstums-, ein Nahrungsmittel für die Oberfläche vorstellen, dann müssen Sie verstehen, dass die oberflächlichste Schicht der Hornhaut, die sogenannte Epithelschicht, von außen über den Tränenfilm ernährt wird, aber auch von innen über die von den Nerven in der Hornhaut freigesetzten Faktoren, unter anderem den neurotrophen Wachstumsfaktor. Wenn man die Wachstumsfaktoren oder Ernährung weglässt und das zum Beispiel nur durch künstliche Tränen ersetzt, die eben keinerlei trophische, also wachstumsfördernde Substanzen enthalten, dann kann man mechanisch die Situation dieser Schicht schützen und fördern; aber man wird sie nicht sozusagen genuin in ihrem Erhalt fördern. Das ist deswegen so relevant, weil dann, wenn das Epithel nicht heilt, mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit irgendwann einer dieser Folgezustände bis hin zur Perforation der Hornhaut eintritt.

Wenn man das zum Beispiel auf ein Magengeschwür übertragen darf: Wenn ein Magengeschwür immer persistierte, erfolgte irgendwann ein Magendurchbruch. Das ist unweigerlich so, weil dann die Grundsubstanz unter dieser Epithelschicht so aufgeweicht ist, dass diese Struktur nicht mehr hält. Im Fall des Auges ist das dann die Indikation für eine Notfalloperation, eine Hornhauttransplantation, oder es ist das Ende des Auges, was zur Entfernung des Auges führt. Die Notfalltransplantation ist in der gleichen Situation extrem schwierig und hat sehr geringe Aussichten auf Erfolg, weil sie eben unter der gleichen Situation, nämlich der fehlenden Versorgung mit Wachstumsfaktor und Nährstoffen, genauso leiden wird wie die ursprüngliche Hornhaut des Patienten.

Die Fluoresceinfärbung ist aus meiner Sicht genau der richtige Indikator, um diese Heilung zu dokumentieren. Wenn die Epithelschicht über dem Defekt verheilt ist, dann ist zunächst einmal das Auge gesichert. Die Komplikationen der Perforation, also des Aufbrechens des Auges, und der eben schon geschilderten Infektionen sind damit außen vor.

Dann hatten Sie wohl noch nach Nebenwirkungen gefragt; das war der dritte Punkt. Es ist beschrieben, dass es durch das Aufbringen der Tropfen zu einem Wahrnehmen von Schmerzen kommt. Ich weiß bis heute nicht, ob das eine Nebenwirkung oder eine Komplikation ist. Es ist eine beschriebene Wirkung, die man sich, wenn man sie bei einem Auge sieht, das sonst gefühllos geworden ist, eher als vorteilhaft vorstellen kann, weil dies dann nämlich, zum Beispiel durch die Tränenanregung, langfristig wieder zu einer verbesserten Wundheilung führt. Würden Sie keine Schmerzen wahrnehmen, dann hätten Sie genau das Problem dieser neurotrophen Keratopathie: Wenn ein Auge Schmerzen empfindet, entsteht keine neurotrophe Keratopathie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulig, Frau Teupen, Frau Bickel, Frau Lorenz, Frau Müller – das ist die Reihenfolge. – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Wir haben uns bei der Bewertung dieses Endpunktes nicht ganz leichtgetan; wir haben auch nicht gesagt, dass er nicht patientenrelevant sei, sondern dass wir dieses Instrument nicht einschätzen können. Bei der Perforation war das schon etwas anderes; da ist ja dann wirklich die Hornhaut perforiert.

Jetzt noch einmal Fragen unsererseits zur Einschätzung, wirklich einen Defekt aufgrund einer reinen Färbung zu konstatieren: Er kann ja vorliegen; aber da hat uns gewundert, dass selbst die Zulassungsbehörden dies unterschiedlich definieren. Die eine Zulassungsbehörde sagt wirklich, Restitutio ad integrum, Wiederherstellung also, ist kein Defekt; die EMA lässt eine kleine Anfärbung oder einen Defekt von < 0,5 mm auch zu. Wie relevant ist denn das?

Wie ist das eigentlich bei Gesunden, haben sie möglicherweise auch gelegentlich Anfärbungen und kleinere Defekte, die zuheilen? Von daher würden wir das gern noch einmal ein bisschen näher erläutert bekommen. Uns war das nicht so ganz einsichtig, gerade auch diese Unterschiede.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte das beantworten?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Ich kann gern beginnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grobeiu hatte sich gerade fertig gemacht, und dann kommen Sie, Herr Professor Bachmann. – Zuerst der pU; bitte schön.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Thank you. – It is correct, we had two different definitions of the endpoint. [...]

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir verstehen das zwar; wir brauchen die Übersetzung aber für das Protokoll.

**Frau Tantsch (Dolmetscherin):** Es ist korrekt, dass es zwei verschiedene Definitionen zu den Endpunkten gibt. Der Grund ist, dass es erst die europäische Studie gab – darüber haben wir auch mit der EMA viel diskutiert –; das war die REPARO-Studie. Es wurde beschlossen, dass ein Endpunkt eine Hornhautläsion von weniger als 0,5 mm ist; denn auch bei Gesunden können ja bekanntermaßen oft Läsionen in geringem Ausmaß auftreten.

Dann gab es noch die USA-Studie 0214. Die FDA ist in ihrer Einstellung wesentlich konservativer, und es gibt auch kulturelle Unterschiede zwischen den Kontinenten, verschiedene Anforderungen, auch was die Versicherungsunternehmen angeht. Deswegen wurde dann seitens der FDA beschlossen, dass beim Anfärbetest für den primären Endpunkt 0 mm nötig sei. Es wurde eine Post-hoc-Analyse beschlossen, und auch in der REPARO-Studie wurde dann dieser Endpunkt eingeführt. Beide Endpunkte haben ein gutes Ergebnis gezeigt.

Nur abschließend noch: Auch der sehr konservative Endpunkt von 0 mm hat einen großen Unterschied zwischen beiden Studienarmen gezeigt. Es ist also zu gezeigt worden, dass ein großer Unterschied zwischen den Studienarmen bestand, auch bei diesem schwierigen Endpunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend noch Herr Professor Bachmann, dann eine Nachfrage von Herrn Kulig.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Anzustreben ist bei einer gesunden Hornhaut natürlich immer ein Nichtanfärben. Sobald man Anfärben sieht, ist das immer ein Hinweis auf eine Pathologie. In denjenigen Bereichen, in denen die Epitheldeckschichtzellen, die ja, aus der Peripherie kommend, in der es eine Stammzellregion gibt, in Richtung Zentrum der Hornhaut wachsen – das Wachstum ist also etwas anders, als wir das von der Haut her kennen, nicht von der Tiefe zur Oberfläche, sondern aus der Peripherie in Richtung Zentrum der Oberfläche der Hornhaut –, gibt es immer wieder Zonen, an denen dann Epithelzellen aus unterschiedlichen Richtungen aneinandertreffen. In diesen Bereichen haben Sie trotz geschlossener Deckschichtzellen dann häufig noch ein Anfärbeverhalten. Diesem Sachverhalt hat man mit der Größe < 0,5 mm Rechnung getragen, sodass man hier ein Anfärben trotz geschlossener Deckschicht auch mit in dieser Analyse positiv aufnehmen wollte. – So wäre jetzt mein Verständnis für diese Definition des Epithelschlusses im Rahmen der EMA-Definition.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Danke, Herr Bachmann und Frau Grobeiu. – Kurz folgende Nachfrage: Ich habe mit meiner Frage schon ein wenig vermutet, dass vielleicht bei Gesunden solche Anfärbungen gelegentlich auch vorkommen können. Sie hatten vorhin gemeint, eine achtwöchige Beobachtungsphase wäre noch nicht ausreichend, weil man daraus nicht unbedingt schließen könne, ob da eine dauerhafte Heilung besteht. Weiß man, wie das bei Gesunden ist, wie diese Anfärbungen entstehen, wie lange sie bestehen? Sie verschwinden bei Gesunden wieder; denn wenn man Anfärbungen nicht entdeckte, erfolgte ja keine Behandlung. Von daher interessiert mich schon noch einmal die Einschätzung dieses Endpunktes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Bachmann als Erstes, dann Frau Grobeiu.



**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Ich hatte das gerade schon gesagt: Bei Gesunden hat man eigentlich keine Anfärbung. Eine gesunde Hornhaut färbt sich in aller Regel nicht an, außer man hat einen Defekt von Epithelzellen.

(Herr Kulig: Das wäre also eine Einfärbung!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grobeiu.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Based on what we [...]

**Frau Tantsch (Dolmetscherin):** Dazu kann ich sagen: Auf Basis von Literaturrecherchen haben wir festgestellt, dass mehr als 75 Prozent der gesunden Bevölkerung solche vorübergehenden oder wandernden Anfärbungen oder Läsionen haben. Das heißt, die kleinen Defekte sind heute da, am nächsten Tag gehen die Personen vielleicht zum Augenarzt, und sie sind schon verschwunden oder an einem anderen Ort, während bei der neurotrophen Keratitis diese Läsionen am selben Ort bleiben und auch persistierend sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Reicht das, Herr Kulig? – Okay. Dann habe ich Frau Teupen, Frau Bickel, Frau Lorenz, Frau Müller. – Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir haben noch Fragen zu anderen Symptomen. Die morphologische Abheilung ist ja jetzt gerade diskutiert worden. Gibt es denn noch andere Symptome, die man messen kann? Wir haben ja gerade gehört, dass das Lesen schlechter wird; es gibt so etwas wie ein trockenes Auge. Was spürt der Patient, was man ebenfalls gut messbar machen könnte? Wir sehen ja auch bei dem NEI VFQ 25 keine Unterschiede in der Signifikanz.

Eine weitere Frage von unserem themenbezogenen Patientenvertreter, der heute nicht da sein kann, lautet: Kann man konstatieren oder gibt es Hinweise darauf, dass diese anderen Therapiemaßnahmen wie das Zunähen des Auges, die ja sehr invasiv sind, durch diese Tropfen vermieden werden können? Die Frage geht also an die Experten: Haben Sie Hinweise darauf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Geerling.

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Die Frage nach dem Vermeiden der invasiven Therapieschritte kann man eigentlich nur theoretisch beantworten, weil wir das Medikament ja bisher noch nicht wirklich haben oder wir, wenn wir es haben, dann im Rahmen der klinischen Studien damit behandelt haben. Aber wenn der Epitheldefekt verheilt ist, dann ist das primäre Therapieziel für mich als Arzt erst einmal erreicht, und dann würde ich diese anderen chirurgischen Maßnahmen nicht ergreifen wollen.

Auch hinsichtlich der Frage nach den anderen Vorteilen für den Patienten muss man sagen, dass natürlich wirklich der goldene Gral der Therapie sein muss, das Epithel zum Verheilen zu bringen. Alles andere wie Verbesserung des Visus, also der Sehkraft, oder auch die Behandlung anderer Symptome, beispielsweise trockenes Auge, die die Patienten aufgrund der Schmerzunempfindlichkeit eigentlich gar nicht bemerken, stehen weit hinten und wären dann – das ist eine ebenfalls theoretische Überlegung – möglicherweise später in Kombination mit einer solchen Therapie sogar besser umsetzbar.

Ich sagte ja eben, eine Hornhauttransplantation ist eine Notfalloperation bei diesen Patienten, die wir nur deswegen als Notfalloperation machen, weil es eben erforderlich ist, und wir es fast immer vermeiden, das elektiv zu machen, also in einer ruhigen Situation, weil wir da erwarten, dass das gleiche Problem hinterher wieder auftritt. Das heißt, wir würden uns selber die Notfallsituation noch einmal richtig kreieren.

Es ist vorstellbar, aber natürlich durch nichts belegt, dass es durch die potenzielle Kombination mit diesem Wirkstoff später irgendwann einmal theoretisch möglich ist, dass man eine erfolgreiche Hornhauttransplantation durchführen und damit auch die Sehkraft der Patienten verbessern kann. Das ist natürlich alles jenseits der jetzigen Zulassung; aber ich sage Ihnen das sozusagen von meiner Seite als Anwender und Therapeut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Kulig; Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Kulig:** Ich habe jetzt noch eine andere Fragestellung, ein anderes Thema. Ich weiß nicht, ob sich noch einmal jemand zu dem Thema äußern kann. Es geht erneut um einen Unterschied zwischen den beiden Studien 0212 und 0214. Sie haben in der Studie 214 wie jetzt auch im zugelassenen Arzneimittel noch ein Antioxidans zugefügt, und zwar in beiden Armen; insofern war der Vergleich auch gerechtfertigt. In der anderen Studie haben Sie das nicht gemacht. Da wäre jetzt meine Frage zum einen, wieso das ergänzt wurde, auch an die Kliniker, inwiefern es Sinn macht, noch ein solches Antioxidans dazuzugeben, und zum anderen, ob es gegebenenfalls Auswirkungen auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Studien hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Grobeiu.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Methionin has been added because it is [...]

**Frau Tantsch (Dolmetscherin):** Das Methionin ist ein Antioxidans, das die Haltbarkeit des Produkts auf zwei Jahre steigert. Das Ganze hat sich nach Abschluss der REPARO-Studie ergeben, und deswegen war es sinnvoll, das in der 0214-Studie dann neu einzusetzen.

Was die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien angeht, so hat die EMA beide Studien als Zulassungsstudien für die Zulassung des Medikaments genehmigt. In der Studie 0214 haben wir keine negativen Nebenwirkungen von Methionin und keine negativen Reaktionen festgestellt.

Was die Sicherheit von Methionin angeht, konnten wir ein augenärztliches Produkt ausfindig machen, das diese Substanz Methionin enthält. Es ist in Spanien zugelassen und enthält Gentamicin und Retinol und ist seit 1965 zugelassen.

Dieses Produkt hat eine Konzentration von Methionin, die 500 Mal höher liegt als bei Cenegermin. Es ist bei Patienten zur Behandlung nach der Extraktion von Fremdkörpern und den entsprechenden Läsionen dabei zugelassen. Das heißt, es ist absolut unbedenklich und gut vertragen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Also bestätigen auch Sie als Experten, dass das Methionin keine Reizungen, also Nebenwirkungen, hervorruft oder gegebenenfalls positive Effekte hat – ich weiß es nicht –, sondern lediglich als Zusatzstoff zur besseren Haltbarkeit hinzugefügt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachmann, Herr Geerling? Das muss eine schwierige Antwort sein.

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Ja, das ist vielleicht sogar schwierig; denn letztendlich gibt es aus meiner Erinnerung und aus meinem Wissen kein in Deutschland direkt zugelassenes Medikament, das Methionin als einen singulären Wirkstoff einsetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Damit kann ich auch nicht sagen, inwiefern dieses Antioxidans da besonders vorteilhaft oder nachteilig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Das sehen Sie genauso?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Ja. Ich kann mich dem nur anschließen. Ich habe auch keine Erfahrungen mit dieser Substanz im klinischen Alltag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Bickel, Frau Lorenz, Frau Müller, danach Frau Teupen.

**Frau Bickel:** Wie ich der gesamten Dossierbewertung entnehmen kann, ist die Heilung als Endpunkt noch weiter beobachtet worden, also nicht nur zu Woche 8, sondern eben anschließend auch noch zu weiteren Endpunkten. Können Sie etwas über die Nachhaltigkeit der Effekte sagen? Das war auch etwas, was Herr Professor Bachmann angesprochen hat, dass man letztendlich nach acht Wochen nicht wirklich etwas sagen kann, ob die Heilung auch weiterhin besteht. Meines Erachtens haben Sie das weiter erhoben. Daher würden mich einfach einmal die Ergebnisse interessieren.

Außerdem würde ich gerne noch eine Frage an die Kliniker stellen. Die Sehschärfe ist ebenfalls ein Endpunkt, der in der Studie erhoben wurde. Ich hatte Sie, Herr Professor Geerling, eben so verstanden, dass das eher ein sekundäres Ziel sei. Das oberste Ziel ist es eben, Läsionen zu schließen. Aber trotzdem ist dieser Endpunkt erhoben worden. Spielt die Sehschärfe nun gar keine Rolle? Vielleicht könnten Sie, Herr Professor Bachmann und Herr Professor Geerling, zur Sehschärfe als patientenrelevantem Endpunkt auch noch einmal etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, jetzt zur Nachbeobachtung, also nach den acht Wochen: Gibt es dazu Daten, gibt es Tendenzen? – Frau Grobeiu.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Yes, we have been following [...]

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Das ist richtig. Wir haben tatsächlich in einer Nachbeobachtung sowohl in der kontrollierten wie auch in der unkontrollierten Phase der Studien Patienten beobachtet, open label zwölf Monate in der REPARO-Studie und sechs Monate in der Studie 0214. Tatsächlich haben wir einige Patienten verloren. Das ist ein natürlicher Prozess. Wir haben jedoch gesehen, dass bei mehr als 80 Prozent der Patienten in der Nachuntersuchung die Hornhautheilung weiterhin Bestand gehabt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann gab es die zweite Frage zur Sehschärfe.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Im Prinzip ist es so, wie Professor Geerling schon sagte, dass die Sehschärfe bei diesen Patienten erst einmal ganz weit hinten an steht. Natürlich spielt die Sehschärfe für den Patienten selber immer eine Rolle. Der Patient stellt sich mit unterschiedlichen Symptomen vor, und eines dieser Symptome ist sicherlich die Sehverschlechterung. Man muss dann beim Patienten entsprechend die Einsicht in das eigene Krankheitsgeschehen schaffen, indem man ihm vermittelt, dass dieser Zustand von Defekten im Bereich der Augenoberfläche ein Zustand ist, der potenziell auch zum Verlust des Auges führen kann, sodass der Versuch der Heilung über das Verlangen des Patienten, eine Sehschärfeverbesserung zu erreichen, noch deutlich hinausgeht. Man zielt letztlich darauf ab, das Auge auch langfristig zu erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe nur noch eine Frage anschließend an das, was Sie eben gesagt haben, Frau Grobeiu. Sie sagten, Sie haben über den kontrollierten Zeitraum von acht Wochen hinaus dann eben die Patienten noch sechs bzw. zwölf Monate nachbetrachtet – Sie haben gesagt, Sie haben dabei einige Verluste gehabt; es ist logisch, dass man da einen Drop-out hat –, und hielten dann fest, dass circa 80 Prozent der Patienten nach sechs bzw. zwölf Monaten noch ohne erneute Probleme waren. Können Sie in etwa quantifizieren, wie hoch der Verlust auf dieser Strecke war? Wenn ich 80 Prozent von 10 Prozent, die am Ende darin geblieben sind, habe, dann ist das etwas anderes, als wenn Sie 10 Prozent oder 15 Prozent nicht mehr erfasst haben.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Thank you very much. – By the end of the follow-up in the REPARO Study we had 31 patients out of the 52 randomized ones at the beginning.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 31 von 52 Patienten. – Unter Placebo haben Sie auch weiter beobachtet?

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Yes, that is correct. [...]

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Das ist richtig. Was den Vehikelarm angeht, das heißt, nach der kontrollierten Gabe, sind 50 Prozent der Patienten vom Vehikelarm in den aktiven Arm gewechselt worden, und nur 50 Prozent blieben im Vehikelarm. Das sind also nur 22 Patienten gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Lorenz, bitte.

**Frau Dr. Lorenz:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wie lange dauert es ungefähr, bis sich ein solcher Hornhautdefekt im Rahmen einer neurotrophen Keratopathie aufgrund zum Beispiel einer Herpeskeratitis überhaupt bis Stadium II und III entwickelt? Kann man das abschätzen? Wenn zum Beispiel ein Patient, der darunter leidet, beispielsweise durch Tränenersatzmittel profitiert hat und auch eine Heilung erfahren hat, wie lange dauert es dann, bis dieser Defekt wieder auftreten kann?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Es gibt unterschiedliche Stadieneinteilungen – sie hatten wir anfangs gehört –, Stadium I, II und III, und ab dem Stadium II spricht man von einem offenen Defekt der Hornhautoberfläche.

Der Grad der neurotrophen Keratopathie oder Keratitis lässt sich indirekt auch über die Fähigkeit der Hornhaut zu fühlen ableiten. Da gibt es Tests, die man durchführen kann, um die Sensibilität der Hornhaut zu testen, und abhängig von dem Schweregrad der Einschränkung der Hornhautsensibilität treten dann solche Effekte wie Wundheilungsstörungen oder auch Defekte der Augenoberfläche schneller und verstärkt auf, sodass man die Frage jetzt leider nicht mit einfachen Zahlen beantworten kann. Vielmehr haben wir es hier mit einer gewissen Streubreite verschiedener Schweregrade der Erkrankung, bezogen auf die Ursache der fehlenden Sensibilität der Hornhaut, zu tun, und davon ableitend hat man dann schnellere und stärkere Verläufe oder eben auch schwächere Verläufe, die letztlich nur zu Oberflächenproblemen führen können, ohne dass Defekte in dem Sinne entstehen, dass man Unregelmäßigkeiten der Oberfläche mit einem unregelmäßigen Färbemuster durch diese Fluorescein-Färbung findet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, bitte.

**Frau Dr. Lorenz:** Habe ich Sie da jetzt richtig verstanden, dass sozusagen die Patienten nicht zwangsläufig jedes Stadium durchlaufen, sondern auch in dem Stadium I bleiben können?

(Herr Prof. Dr. Bachmann [DOG/BVA] nickt.)

– Okay. Trotzdem können Sie mir aus Ihrer klinischen Erfahrung doch bestimmt sagen, was „schnell“ heißt. Reden wir von Tagen, Wochen, Monaten, Jahren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachmann.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Diese Defekte können unter Umständen, unter bestimmten Bedingungen, sehr schnell auftreten. Wenn das Auge besonderen Belastungen ausgesetzt ist und man zum Beispiel im Rahmen eines Schlaganfalls oder eines Unfalls sehr plötzlich die Denervierung der Hornhaut erlitten hat, gleichzeitig zum Beispiel durch Intensivpflichtigkeit die Kontrolle des Auges nicht optimal gegeben ist, dann können hier tatsächlich Defekte innerhalb weniger Tage oder auch innerhalb von ein, zwei Wochen auftreten.

Unter anderen Umständen, zum Beispiel bei einem Diabetiker, bei dem solche Denervierungen der Hornhaut sehr langsam entstehen, sind das dann Prozesse, die über Monate oder vielleicht sogar auch Jahre entstehen, sodass hier die Hornhaut zum Beispiel über viele Jahre im Stadium I verbleiben kann und sich die Defekte, wenn der Diabetes nicht gut eingestellt ist oder wenn mit zunehmendem Alter die Kontrolle des Diabetes eingeschränkt ist, dann auch entsprechend verzögert erst im Alter darstellen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – War es das aus Ihrer Sicht? – Danke schön, Frau Lorenz. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Die meisten Fragen, die ich hatte, wurden jetzt schon platziert. Ich habe noch eine Frage an die klinischen Experten: In wie vielen Fällen tritt insgesamt oder vielleicht in einem solchen Kollektiv, wie es hier behandelt wurde, der Verlust des Auges oder eine gravierende Ulzeration wirklich auf, also unter bisherigen abdeckenden, befeuchtenden usw. Therapieoptionen?

Die zweite Frage betrifft noch einmal – Frau Lorenz hat es im Prinzip schon gefragt; Sie hatten sich da etwas bedeckt gehalten – den Punkt, wann ein erneuter Epithelaufbruch, der aufgrund des Pathomechanismus einer Nervenschädigung erwartet wird, vielleicht jetzt nicht in einer ganz akuten Situation, aber bei einer typischen Grunderkrankung wie einem Diabetes, normalerweise wieder auftritt, sofern man nicht ursächlich angreift, was ja hier versucht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Geerling, Sie hatten sich zuerst bewegt. Wer sich zuerst bewegt, ist dran.

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Die Evidenz zur Epidemiologie der neurotrophen Keratopathie ist sehr dürftig, weil das eben ein seltenes Krankheitsbild ist. Wir haben in unserem eigenen Patientengut einmal bei denjenigen Patienten, die diese Notfallmaßnahmen wie Hornhauttransplantation oder eine Amnionmembrantransplantation oder auch andere Formen der Therapie, die leider auch nicht zugelassen sind, zum Beispiel Eigenserumtherapie, bekommen haben, geschaut, wie häufig da eine neurotrophe Keratopathie im Nachhinein nachweisbar war. Es ist nie so verlässlich, wie wenn man das vorher nachgewiesen hat. Aber da war es ein Mindestanteil von 18 Prozent in dieser seltenen Situation. Wir sind eine auf Hornhauterkrankungen in hohem Maße spezialisierte Klinik, so wie Herr Professor Bachmann aus der Universitätsaugenklinik Köln auch, und wir sehen sozusagen bei diesen Katastrophenfällen in

18 Prozent diese neurotrophe Keratopathie. – Die zweite Frage war, wie häufig diese Therapiemaßnahmen dann versagen. Ist das korrekt?

**Frau Dr. Müller:** Nein, eigentlich nicht. Die zweite Frage war: Wir haben hier den Versuch, ursächlich anzugreifen; alle anderen Maßnahmen sind sozusagen abdeckend, befeuchtend usw. Der zugrunde liegenden Pathomechanismus führt ja, wie Professor Bachmann vorhin ausgeführt hat, in der Regel irgendwann beim natürlichen Verlauf häufiger Erkrankungen wie Diabetes zu einem erneuten Epithelaufbruch.

Meine Frage war: Wenn man einen solchen Verlauf hat, nicht diese ganzen Akutsituationen, plötzliche Denervierung, Schlaganfall usw., sondern eher Volkskrankheiten, die eben zu einer Nervenschädigung führen, wann kann man dann nach einer erfolgten Reepithelialisierung – ob nun 0,5 mm oder gar kein Defekt mehr, sei dahingestellt – mit einem erneuten Epithelaufbruch rechnen? Wie lange hält das nach Ihrer bisherigen klinischen Erfahrung, nicht bezogen auf diese Intervention, sondern auf das, was bisher gemacht wurde?

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Auch das ist sehr schwierig zu beantworten, weil es bislang nicht in großen Kohorten untersucht werden konnte. Man kann aber rückschließen: Wenn ein Epithelschluss erzielt ist, zum Beispiel vom transplantierten Epithel, so wissen wir, dass das transplantierte Epithel von sich allein ein Jahr oder länger überlebt. Wenn es dann durch Empfängerepithel ersetzt wird, kommt es auch nicht wieder zum Defekt. Also, man kann sagen – das ist jetzt wirklich nur in Analogie geschlussfolgert –, dass man dann, wenn ein Epithel zu einem stabilen Schluss gekommen ist, durchaus hoffen kann, dass dies auch ein dauerhafter Schluss ist. Aber man kann nicht wirklich vom Risiko her quantifizieren, wie hoch das Risiko eines Rezidivs ist oder wie lange es anhalten wird – meine Einschätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung, Herr Professor Bachmann?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Keine Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Das war Ihre Frage, Frau Müller. Haben Sie sonst noch etwas? – Dann habe ich noch Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine kurze Nachfrage an Herrn Bachmann als Experten. – Sie hatten ja gesagt, der Patient kommt mit Symptomen; das ist klar. Haben die Patienten Symptome – – Oder jetzt nicht noch einmal als Aussage, sondern vielleicht als ganz einfache Frage zur Diagnostik oder zum Verlauf: Gibt es da irgendwelche spezifischen Methoden, die durchgeführt werden, oder ist es nur das Anfärben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bachmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Bezogen auf die Symptome ist es so, dass sich tatsächlich teilweise Patienten mit schon tiefgreifenden Defekten vorstellen, ohne dass sie, abgesehen von einer Sehinderung, Symptome zeigen, die für den Patienten spürbar eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes dargestellt hätten. Das heißt, sich bei diesen Patienten darauf zu verlassen, dass sie selber merken, dass sich etwas verschlechtert, ist tatsächlich häufig schwer, sodass die Patienten in aller Regel eine außerordentlich enge Anbindung an den Augenarzt haben, um diesen Defektverlauf entsprechend darzustellen.

Wir hatten in Beantwortung einer der vorigen Fragen schon darauf hingewiesen, dass den Patienten durchaus die Sehleistung interessiert, ebenso wie sicherlich noch viele andere Dinge, zum Beispiel die Frage, wie oft er zum Augenarzt gehen muss, weil das für viele ältere Patienten, die diese Probleme haben, auch etwas ist, was die Lebensqualität einschränkt. Das wäre auch noch einmal ein Argument dafür, dass man tatsächlich an Therapien interessiert ist, die einen längeren und einen dauernden Effekt haben. Wie jetzt aber auch schon angeklungen ist, ist es meiner Einschätzung nach auf der Grundlage der Zahlen, die wir aktuell haben, zu früh, um Schlüsse ziehen zu können, wie lange der Effekt dieser Maßnahme tatsächlich anhält.

Bezogen auf die Maßnahmen, die wir bislang anwenden, sieht man häufig, sobald eine enge Anbindung des Patienten erfolgt, länger gute Verläufe. Ganz wichtig ist also eine hochfrequente augenärztliche Anbindung, um frühe Zeichen der Veränderung, die der Patient nicht gut wahrnehmen kann, zu entdecken und die Therapiemaßnahmen entsprechend zu intensivieren.

Die Tests, die wir durchführen, sind neben dem Sehtest, der aber sehr unspezifisch ist, die Testung der Sensibilität der Hornhaut; das Anfärbemuster hatten wir schon angesprochen. Es gibt außerdem noch gerätediagnostische Maßnahmen, mit denen man auch Verdünnungen der Hornhaut darstellen kann. Wir haben bildgebende Verfahren spezifisch für die Hornhaut, um darzustellen, wie groß die Defekttiefe ist und welches Ausmaß sie in der Fläche hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel und Herrn Marx.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Wenn man sich die Zahlen der vollständigen Heilung im Vehikelarm ansieht, so sind diese Prozentzahlen nicht besonders niedrig. Sehen Sie das auch in der Praxis? In der Kontrollgruppe lagen sie zwischen 30 und 40 Prozent, je nach Definition, EMA-Definition oder FDA-Definition. Das heißt quasi, „Nichtstun“ kann auch zu einer Heilung führen? Sehen Sie das auch in der Klinik?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Prof. Dr. Geerling (UKD):** Das ist nicht unmöglich. Aber wenn ich mich recht entsinne, war das bei der Studie nicht so; vielmehr war das Vehikel ein ausgeklügeltes Tränenersatzmittel mit guter Benetzungsfunktion. Insofern war das meines Erachtens tatsächlich kein Nichtstun. Natürlich gibt es eine Spontanheilungsrate, wenn man das in dieser Form unterstützt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sie sehen das auch so, Herr Bachmann?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Ja, ich stimme dem zu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe in der Tat zwei Fragen. Zum einen hat die EMA keinen signifikanten Effektivitätsvorteil für die höhere Dosierung mit den 20 µg/ml dargestellt. Deshalb stelle ich die Rückfrage an den Unternehmer, warum Sie die Zulassung für die höhere Dosierung beantragt haben.

Zum anderen habe ich folgende Frage: Das Präparat der NGF ist ja ein neurotropher Faktor. Haben Sie Untersuchungen unternommen oder haben Sie Daten, die zeigen, dass die zugrunde liegende Nervenschädigung durch den Einsatz dieses neurotrophen Faktors gebessert werden kann? Gerne hätte ich dazu auch eine Einschätzung von den Klinikern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten? – Frau Grobeiu.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** The first question was: Why did [...]

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt die Übersetzung, as fast as possible.

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Warum also die 20 µg? Sie wissen, dass wir in der REPARO-Studie 10 µg und die doppelte Konzentration getestet haben, ohne einen statistischen Unterschied festzustellen. Dennoch finden wir in Subgruppen bzw. auch in kleineren Subgruppen, die eben nur klein sein können, weil die Krankheit so selten ist, dass wir eine schnellere Reaktion auf das Medikament in der 20-µg-Dosierung sehen.

Wir haben auch nicht nur die komplette Heilung, Remission also, untersucht, sondern auch die Reduktion der Läsionsgröße. Da sehen wir ebenfalls, dass es bei denjenigen Patienten, die mit den 20 µg behandelt wurden, schneller zu einer Läsionsgrößenverringern gekommen ist.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** I'm very sorry, I forgot the third question.

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Es tut mir leid; ich glaube, ich habe die dritte Frage vergessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war die Frage nach dem Grundmechanismus. – Herr Marx, bitte wiederholen Sie sie.

**Herr Dr. Marx:** Noch einmal: Die Frage war, ob das Medikament in der Lage ist, auch die zugrunde liegende Nervenschädigung positiv zu beeinflussen.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Sorry, did you mean, if the NGF has an effect on the corneal nerves or on the underlying disease like Herpes or diabetes or whatever is causing it? I'm very sorry, I didn't understand.

**Herr Dr. Marx:** Zum Beispiel, wenn eine Schädigung des Nervus trigeminus vorliegt, ob diese beispielsweise positiv durch das Medikament beeinflusst werden kann.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** Our studies have been designed in [...]

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Wir haben die Studie durchgeführt, um statistisch den Endpunkt zu erfassen, und zwar binär, Heilung oder Nichtheilung. Wenn es um die Untersuchung der Hornhautsensitivität geht, müssen wir leider gestehen, dass die Patientenzahlen viel zu gering sind, als dass wir das hätten valide vorstellen können.

Obwohl wir die Hornhautsensitivität natürlich untersucht haben, konnten wir bisher keine statistische Signifikanz feststellen.

Dennoch gibt es zwei Argumente, die dafür sprechen, dass wir einen positiven Effekt erzielen können, der indirekt auf die Verbesserung der Hornhautsensitivität hinweist. Das ist nämlich der Zuwachs an Tränenflüssigkeit, der eben durch den Zuwachs an Nerven ausgelöst wird.

Das stärkste Argument mag das sein, dass Untersuchungen zum NGF vor ca. 15 Jahren in einem offenen Design, in einer Open-Label-Studie durchgeführt wurden. Da wurde gezeigt, dass ein neuronales Wachstum dadurch stattfindet, was dann auch wiederum zur Heilung beitragen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage; bitte schön, Herr Marx.



**Herr Dr. Marx:** Rückfrage dazu: Solche Daten haben Sie jetzt für Cenegermin aber nicht vorliegen?

(Frau Grobeiu [Dompé farmaceutici] schüttelt den Kopf.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. – Bitte schön, Frau Grobeiu.

**Frau Grobeiu (Dompé farmaceutici):** As just mentioned, the study [...]

**Herr Sadrinna (Dolmetscher):** Wie richtig erkannt wurde, hat diese Studie eben nicht diese Punkte erhoben. Wir können aber sagen, dass rekombinantes NGF zehnmal stärker ist als das ursprüngliche Myelin-NGF. Die Daten aus dem wahren Leben können das eventuell belegen. Dazu brauchen wir aber noch mehr Zeit und mehr Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, war es das, oder haben Sie noch etwas? – Gibt es noch weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Frau Meidtnr.

**Frau Meidtnr:** Ich habe noch eine Frage zur Sehschärfe, die zur Baseline bei diesen Patienten beobachtet wurde; sie wurde mit der EDTS-Sehtafel gemessen. Da wurden zu Baseline Werte zwischen 0 und 30 gemessen. Dazu möchte ich eine Einschätzung haben, inwieweit dies starke Einschränkungen sind und ob das typisch für diese Erkrankung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Welcher von den Herren Professores möchte? – Herr Bachmann, Sie haben sich jetzt als Erster bewegt. – Also, ist das eine starke Einschränkung?

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Ja, das sind durchaus starke Einschränkungen. Man misst ja bei diesen EDTS-Charts immer die Anzahl der Buchstaben, die man lesen kann. Das ist eine Tafel, die heruntergelesen wird und bei der die Größe der dargebotenen Zeichen immer kleiner wird. Wenn quasi kein Zeichen erkannt wird, dann ist die Sehschärfe außerordentlich niedrig. Von daher ist diese Einschränkung durchaus als hoch einzuschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das typisch für das Erscheinungsbild der Erkrankung? Das war die Frage zwei. – Das hatten wir ja eigentlich schon mehrfach.

**Herr Prof. Dr. Bachmann (DOG/BVA):** Genau. – Sobald man Effekte an der Augenoberfläche hat, hat man mit zwei Dingen Probleme, zum einen mit der Unregelmäßigkeit der Augenoberfläche und zum anderen mit Vernarbungen, die sich im Verlauf bilden, insbesondere dann, wenn diese Erkrankungen chronisch sind. Hier also noch einmal der Hinweis: Je schneller man diese Wunden schließen kann, desto geringer ist nach klinischer Erfahrung die anschließende Narbenbildung. Diese Defekte der Augenoberfläche führen dann auch sehr schnell zu sehr großen Einschränkungen bei den Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die letzte gute Stunde zusammenzufassen. – Machen Sie das, Frau van Nooten? – Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

**Frau van Nooten (Dompé farmaceutici):** Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren! Wir möchten uns herzlich für die offene und faire Diskussion zwischen uns, den Experten und Ihnen bedanken. Wir hoffen, dass wir alle Fragen zur Zufriedenheit beantworten konnten. Ich möchte gerne noch zwei Punkte ansprechen.

Erstens. Cenegermin ist die erste medikamentöse und ursächliche Behandlungsmethode für Erwachsene mit neurotropher Keratitis in Deutschland mit der Erwartung von Heilung der Hornhautepitheldefekte und Hornhautgeschwüre. Aus Sicht von Dompé ist die Heilung des Hornhautepithels als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, da eine geschlossene Hornhaut die Progression der Erkrankung stoppen kann, inklusive Infektionen, Hornhauteinschmelzungen, Hornhautperforation und sogar des anatomischen Verlusts des Auges.

Zweitens möchten wir die Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes EQ-5D VAS betonen, bei dem wir in der Metaanalyse signifikante Effekte nachweisen konnten. Auch wenn die Kriterien des G-BA und des IQWiG eine Rücklaufquote von 70 Prozent für die Berücksichtigung des Endpunktes vorsehen, sehen wir hier triftige Gründe, warum dieses Kriterium bei der Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes nicht unmittelbar zu dem Ausschluss der Ergebnisse in der Studie NGF 0214 und somit der Metaanalyse führen sollte. Hierbei beziehen wir uns im Wesentlichen auf die Seltenheit und Schwere der Erkrankung, eine mit der Verschlechterung der Erkrankung einhergehende Herabsetzung der Sehkraft und die Tatsache, dass nur im Vehikelarm der NGF-214-Studie die geforderten 70 Prozent bei der Rücklaufquote nicht erreicht wurden. Genau diese Patienten konnten jedoch bei einer Krankheitsverschlechterung vom Vehikel zu Cenegermin wechseln. Zu betonen ist außerdem, dass die Rücklaufquote insgesamt in der aggregierten Metaanalyse über 70 Prozent betrug.

Deswegen bitten wir den G-BA, diese Gründe bei der Entscheidung zum Heranziehen des Ergebnisses des EQ-5D VAS und der Studie NGF 0214 und somit auch die Metaanalyse bei der Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Cenegermin zu berücksichtigen.

Ich möchte damit danken und von meiner Seite aus schließen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie da waren, ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Es war eine spannende Diskussion. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön!

Schluss der Anhörung: 12.12 Uhr