

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cenegermin (OXERVATE®)*

Dompé farmaceutici S.p.A.

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand:14.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8 Ergebnisse der Endpunkte aus RCTs NGF0212 und NGF0214 sowie Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCDVA	Best Corrected Distance Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BSC	Best Supportive Care
Diff.	Differenz
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimension
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-to-Treat
LSM	Least Square Mean
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MMP-9	Matrixmetalloproteinase 9
NBB	Nicht berechenbar
NEI VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
NK	Neurotrophe Keratitis
OR	Odds Ratio
PED	Persistierender epithelialer Defekt
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
rhNGF	recombinant human Nerve Growth Factor (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

TrkA	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Dompé farmaceutici S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via Santa Lucia, 6 20122 Milan, Italy

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Floortje van Nooten
<b>Position:</b>	Market Access Direktorin
<b>Adresse:</b>	Via Santa Lucia, 6 20122 Milan, Italy
<b>Telefon:</b>	+39 02 58383604
<b>Fax:</b>	-
<b>E-Mail:</b>	floortje.vannooten@dompe.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Dompé farmaceutici S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via Santa Lucia 6 20122 Milan, Italy

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Cenegermin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>OXERVATE®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>S01XA24</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cenegermin ist ein pleiotroper rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor (recombinant human Nerve Growth Factor, rhNGF). Es handelt sich um ein Polypeptid aus der Familie der Neurotrophine. Es moduliert primär die Funktionen von Epithelzellen und Fibroblasten, direkt oder indirekt über die Induktion von Zytokinen. Der Wachstumsfaktor NGF fördert Zellwachstum, -differenzierung, -überleben und -tod von sympathischen und sensorischen Neuronen sowie Neuronen im zentralen Nervensystem (ZNS). Die biologischen Wirkungen von NGF werden durch die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) vermittelt.

NGF bindet an folgende Rezeptoren, deren Aktivierung essentiell für den Erhalt des Hornhautepithels ist:

- Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A (TrkA)
- niederaffine NGF-Rezeptoren (p75<sup>LN<sub>GF</sub>R</sup>), auch p75-Neurotrophin-Rezeptoren (p75<sup>N<sub>TR</sub></sup>) genannt

Dauer und Ausmaß der NGF-Signalgebung hängen vom Verhältnis von TrkA- und p75<sup>N<sub>TR</sub></sup>-Rezeptoren auf der Zelloberfläche ab.

Der Wachstumsfaktor NGF hat folgende Aufgaben im menschlichen Körper:

- fördert den kornealen Heilungsprozess
- induziert die Keratinozyten-Migration und die Aktivität der Matrixmetalloproteinase 9 (MMP-9)
- erleichtert die Zellmigration an den Ort der Verletzung
- spielt eine wichtige Rolle bei der kornealen Reinnervation und Verbesserung der Hornhautsensibilität
- moduliert die Tränenfilmfunktion und induziert die Becherzellendifferenzierung sowie die Mucin-Produktion
- moduliert die Immunreaktion und beeinflusst die Immunzellen, die bei chronisch entzündlichen Augenerkrankungen in Kornea und Bindehaut eindringen

In Deutschland sind in der Indikation „Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte [PED]) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen" keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	06.07.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA, Beratungsanforderung 2016-B-096) am 21.09.2016 wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Behandlung der moderaten (PED) oder schweren (Hornhautgeschwür) neurotrophen Keratitis (NK) „Best Supportive Care“ (BSC) benannt. Hierunter wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Cenegermin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, EU/3/15/1586) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, für das ein Umsatz von weniger als 50 Millionen Euro pro Jahr zu erwarten ist. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Eine zVT wird nicht bestimmt und Nachweise zum medizinischen Nutzen sowie zum Zusatznutzen müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 G-BA-Verfahrensordnung (VerfO)). Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Studienbasis aus dem Zulassungsverfahren.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin erfolgt anhand der randomisierten, Vehikel-kontrollierten Studien NGF0212 und NGF0214. Entsprechend der Zulassung von Cenegermin wird die Darstellung auf den Vergleich mit 20 µg/ml beschränkt und nur die Phase II herangezogen, da das Phase-I-Segment primär die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter zum Ziel hatte.

In der Meta-Analyse der Studien NGF0212 Phase II und NGF0214 zeigte Cenegermin im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle mehrere statistisch signifikante und klinisch relevante positive Effekte in der Dimension Morbidität (siehe Tabelle 1-8).

Die Lebensqualität (gemessen anhand des NEI VFQ-25) war zwischen Cenegermin und Vehikel vergleichbar.

Cenegermin erwies sich als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel ohne signifikante Unterschiede gegenüber der Vehikel-Kontrolle sowohl für das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs) sowie für Therapieabbrüche aufgrund von UEs. Auch die okulare Verträglichkeit, gemessen anhand der Veränderung im VAS-Score, wies in den einzelnen Studien keinen Unterschied zwischen Cenegermin und der Vehikel-Kontrolle auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8 Ergebnisse der Endpunkte aus RCTs NGF0212 und NGF0214 sowie Ausmaß des Zusatznutzens

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegерmin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Mortalität: Todesfälle</b>				
NGF0212 Phase II	Gesamt mortalität	1 (1,9) vs. 0 (0,0) [n (%)] OR: 3,058 [0,122; 76,824]; p = 0,5069 RR: 3,000 [0,125; 71,960]; p = 0,5082 ARR: 0,019 [0,034; 0,072]; p = 0,4881	Ein Todesfall während der Studienlaufzeit (Lungenkrebs)	-
NGF0214		0 (0,0) vs. 0 (0,0) [n (%)] NBB	Kein Todesfall während der Studienlaufzeit	-
Meta-Analyse		Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.	-	-
<b>Morbidität: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA-Definition</b>				
NGF0212 Phase II	Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	35 (67,3) vs. 22 (42,3) [n (%)] OR: 2,81 [1,26; 6,24] p = 0,0120 RR: 1,59 [1,10; 2,30] p = 0,0149 ARR: -0,25 [-0,44; -0,06] p = 0,0055	Um 59 % signifikant höhere Heilungsrate unter Cenegermin.	-
NGF0214		15 (62,5) vs. 7 (29,2) [n (%)] OR: 4,05 [1,21; 13,54] p = 0,0238 RR: 2,14 [1,07; 4,30] p = 0,0331 ARR: -0,33 [-0,60; -0,07] p = 0,0183	Um 114 % signifikant höhere Heilungsrate unter Cenegermin.	-
Meta-Analyse		OR: 3,13 [1,60; 6,13] p = <0,001 RR: 1,70 [1,22; 2,36] p = 0,002	Um 70 % signifikant höhere Heilungsrate unter Cenegermin.	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegermin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Morbidität: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß FDA-Definition</b>				
NGF0212 Phase II	Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	33 (63,5) vs. 18 (34,6) [n (%)] OR: 3,28 [1,47; 7,32] p = 0,0038 RR: 1,83 [1,20; 2,81] p = 0,0050 ARR: -0,25 [-0,47; -0,010] p = 0,0013	Um 83 % signifikant höhere Heilungsrate unter Cenegermin.	-
NGF0214		14 (58,3) vs. 7 (29,2) [n (%)] OR: 3,40 [1,03; 11,26] p = 0,0451 RR: 2,00 [0,98; 4,06] p = 0,0569 ARR: -0,29 [-0,56; 0,02] p = 0,0380	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel für das Effektmaß RR	-
Meta-Analyse		OR: 3,32 [1,70; 6,46] p = 0,0004 RR: 1,87 [1,30; 2,69] p = 0,0007	Um 87 % signifikant höhere Heilungsrate unter Cenegermin.	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Morbidität: Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs</b>				
NGF0212 Phase II	Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	28 (19; 55) vs. 56 (42; NBB) HR = 0,47; p = 0,0020	Cenegermin benötigt die 0,47-fache Zeit bis zur vollständigen Heilung und ist damit signifikant schneller im Vergleich zu Vehikel.	-
NGF0214		21 (13; 28) vs. 28 (7; NBB) HR = 1,51; p = 0,232	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		HR = 0,53 [0,35; 0,81]; p = 0,0036	Cenegermin benötigt die 0,53-fache Zeit bis zur vollständigen Heilung und ist damit signifikant schneller im Vergleich zu Vehikel.	<b>Geringer Zusatznutzen</b>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegermin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben</b>				
NGF0212 Phase II	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	18 (34,6) vs. 11 (21,2) [n (%)] OR: 1,97 [0,82; 4,74] p = 0,1309 RR: 1,64 [0,86; 3,12] p = 0,1332 ARR: -0,13 [-0,31; 0,04] p = 0,1490	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		4 (16,7) vs. 4 (16,7) [n (%)] OR: 1,00 [0,22; 4,56] p = 1,0000 RR: 1,00 [0,28; 3,54] p = 1,0000 ARR: 0,00 [-0,21; 0,21] p = 1,0000	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 1,66 [0,78; 3,56] p = 0,1920 RR: 1,48 [0,83; 2,63] p = 0,1806	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
<b>Morbidität: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung</b>				
NGF0212 Phase II	Kombinierter Endpunkt „Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhaut-einschmelzung oder Perforation und/oder Infektion und/oder andere Gründe“	9 (17,3) vs. 20 (38,5) [n (%)] OR: 0,33 [0,13; 0,83] p = 0,0177 RR: 0,45 [0,23; 0,89] p = 0,0226 ARR: 0,21 [0,04; 0,38] p = 0,0195	Um 55 % signifikant weniger Verschlechterung unter Cenegermin.	-
NGF0214		5 (20,8) vs. 13 (54,2) [n (%)] OR: 0,22 [0,06; 0,79] p = 0,0209 RR: 0,38 [0,16; 0,91] p = 0,0270 ARR: 0,33 [0,08; 0,59] p = 0,0111	Um 62 % signifikant weniger Verschlechterung unter Cenegermin.	-
Meta-Analyse		OR: 0,29 [0,14; 0,61] p = 0,0011 RR: 0,42 [0,25; 0,72] p = 0,0016	Um 58 % signifikant weniger Verschlechterung unter Cenegermin.	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegermin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
NGF0212 Phase II	Vergrößerung der Läsion $\geq$ 1 mm	5 (9,6) vs. 10 (19,2) [n (%)] OR: 0,45 [0,14; 1,41] p = 0,1706 RR: 0,50 [0,18; 1,36] p = 0,1774 ARR: 0,10 [-0,04; 0,23] p = 0,1536	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		3 (12,5) vs. 4 (16,7) [n (%)] OR: 0,71 [0,14; 3,60] p = 0,6952 RR: 0,75 [0,19; 3,00] p = 0,6977 ARR: 0,04 [-0,16; 0,24] p = 0,7023	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 0,52 [0,20; 1,34] p = 0,1750 RR: 0,57 [0,25; 1,30] p = 0,1825	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0212 Phase II	Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhaut-einschmelzung oder Perforation	2 (3,8) vs. 1 (1,9) [n (%)] OR: 2,04 [0,18; 23,22] p = 0,5787 RR: 2,00 [0,19; 21,38] p = 0,5782 ARR: -0,02 [-0,08; 0,04] p = 0,5154	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		3 (12,5) vs. 3 (12,5) [n (%)] OR: 1,00 [0,18; 5,53] p = 1,0000 RR: 1,00 [0,22; 4,47] p = 1,0000 ARR: 0,00 [-0,19; 0,19] p = 1,0000	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 1,26 [0,31; 5,10] p = 0,7423 RR: 1,22 [0,34; 4,33] p = 0,7591	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenergermin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
NGF0212 Phase II	Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben	5 (9,6) vs. 14 (26,9) [n (%)] OR: 0,29 [0,10; 0,87] p = 0,0266 RR: 0,36 [0,14; 0,92] p = 0,0339 ARR: 0,17 [0,03; 0,32] p = 0,0151	Um 64 % signifikant weniger Verschlechterung unter Cenergermin.	-
NGF0214		2 (8,3) vs. 6 (25,0) [n (%)] OR: 0,27 [0,05; 1,52] p = 0,1399 RR: 0,33 [0,07; 1,49] p = 0,1479 ARR: 0,17 [-0,04; 0,37] p = 0,0888	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenergermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 0,28 [0,11; 0,72] p = 0,0078 RR: 0,35 [0,16; 0,78] p = 0,0104	Um 65 % signifikant weniger Verschlechterung unter Cenergermin.	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
NGF0212 Phase II	Infektion	1 (1,9) vs. 3 (5,8) [n (%)] OR: 0,32 [0,03; 3,18] p = 0,3350 RR: 0,33 [0,04; 3,10] p = 0,3350 ARR: 0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,3221	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenergermin und Vehikel.	-
NGF0214		5 (20,8) vs. 5 (20,8) [n (%)] OR: 1,00 [0,25; 4,03] p = 1,0000 RR: 1,00 [0,33; 3,01] p = 1,0000 ARR: 0,00 [-0,23; 0,23] p = 1,0000	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenergermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 0,74 [0,22; 2,42] p = 0,6132 RR: 0,80 [0,30; 2,17] p = 0,6646	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenergermin und Vehikel.	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegerin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Morbidität: Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS</b>				
NGF0212 Phase II	Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS (nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline)	3,01 (2,64) vs. 0,41 (2,68) [LSM (SE)] Diff. LSM = 2,6 [-5,0; 10,2] Hedges'g = 0,4 [-0,1; 0,8]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		3,82 (2,65) vs. -1,84 (2,9) [LSM (SE)] Diff. LSM = 5,7 [-2,4; 13,7] Hedges'g = 0,5 [-0,2; 1,2]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		Diff. LSM = 4,05 [1,28; 6,82] p = 0,0042 Hedges'g = 0,43 [0,23; 0,64] p < 0,001	Ein um 4,05 signifikant höherer LSM bei Cenegermin im Vergleich zu Vehikel.	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
<b>Lebensqualität: Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore</b>				
NGF0212 Phase II	NEI VFQ-25-Gesamtscore (nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline)	4,84 (1,76) vs. 3,1 (1,78) [LSM (SE)] Diff. LSM = 1,7 [- 3,2; 6,7] Hedges'g = 0,2 [-0,2; 0,6]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		0,62 (2,40) vs. 0,53 (2,63) [LSM (SE)] Diff. LSM = 0,1 [-7,2; 7,4] Hedges'g = 0,0 [-0,7; 0,7]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		Diff. LSM = 1,20 [-0,82; 3,24] p = 0,2464 Hedges'g = 0,15 [-0,02; 0,32] p = 0,0888	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegermin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Sicherheit: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score</b>				
NGF0212 Phase II	VAS-Score (nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline)	Gesamtscore -10,39 (2,32) vs. -14,95 (2,38) [LSM (SE)] Diff. LSM = 4,6 [-2,1; 11,2] Hedges'g = 0,3 [-0,1; 0,8]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		Gesamtscore -0,76 (3,82) vs. -6,24 (4,33) [LSM (SE)] Diff. LSM = 5,5 [-6,4; 17,3] Hedges'g = 0,2 [-0,5; 0,9]	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.	-	-
<b>Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UEs)</b>				
NGF0212 Phase II	UEs	26 (50,0) vs. 20 (38,5) [n (%)] OR: 1,60 [0,73; 3,49] p = 0,2410 RR: 1,30 [0,84; 2,02] p = 0,2422 ARR: -0,12 [-0,30; 0,07] p = 0,2324	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		21 (91,3) vs. 18 (75,0) [n (%)] OR: 3,50 [0,63; 19,64] p = 0,1529 RR: 1,22 [0,94; 1,58] p = 0,1292 ARR: -0,16 [-0,37; 0,04] p = 0,1462	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 1,83 [0,90; 3,73] p = 0,0958 RR: 1,24 [0,99; 1,55] p = 0,0569	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	Kein Schaden

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Studie	Endpunkt	Cenegerin vs. Vehikel (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens
<b>Sicherheit: Therapieabbrüche aufgrund von UEs</b>				
NGF0212 Phase II	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	8 (15,4) vs. 4 (7,7) [n (%)] OR: 2,18 [0,61; 7,75] p = 0,2306 RR: 2,00 [0,64; 6,23] p = 0,2362 ARR: -0,08 [-0,20; 0,04] p = 0,1835	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		5 (21,7) vs. 7 (29,2) [n (%)] OR: 0,67 [0,18; 2,54] p = 0,5663 RR: 0,75 [0,28; 2,02] p = 0,5822 ARR: 0,07 [-0,17; 0,32] p = 0,6025	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 1,24 [0,50; 3,11] p = 0,6430 RR: 1,14 [0,54; 2,42] p = 0,7237	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	Kein Schaden
<b>Sicherheit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</b>				
NGF0212 Phase II	SUEs	9 (17,3) vs. 5 (9,6) [n (%)] OR: 1,97 [0,61; 6,33] p = 0,2605 RR: 1,80 [0,65; 5,01] p = 0,2658 ARR: -0,08 [-0,21; 0,05] p = 0,2559	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
NGF0214		3 (13,0) vs. 4 (16,7) [n (%)] OR: 0,75 [0,15; 3,79] p = 0,7415 RR: 0,78 [0,20; 3,12] p = 0,7387 ARR: 0,04 [-0,17; 0,24] p = 0,7023	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	-
Meta-Analyse		OR: 1,41 [0,55; 3,66] p = 0,4751 RR: 1,34 [0,59; 3,06] p = 0,4895	Kein signifikanter Unterschied zwischen Cenegermin und Vehikel.	Kein Schaden
*Für die Sicherheitsauswertung wurde die Safety-Population herangezogen, in der ein Patient aus der Cenegermin-Gruppe der Studie NGF0214 nicht berücksichtigt wurde, da er keine Studienmedikation erhalten hatte.				
ARR = absolute Risikoreduktion, Diff. = Differenz, EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, HR = Hazard Ratio,				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Dimension Studie</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Cenegerin vs. Vehikel</b> (NGF0212 Ph-II N = 52 vs. N = 52 NGF0214 N = 24* vs. N = 24) <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/Schadens</b>
<p>KI = Konfidenzintervall, LSM = Least squares mean, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anzahl der Patienten in der Analyse, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Statistische Verfahren beinhalten für binäre Variablen die OR, das RR und die ARR. Endpunkte, die die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses bewerten, wurden mittels Log-Rank-Test ausgewertet. Kontinuierliche Variablen beruhen auf strukturierten Kovarianzanalysen.</p> <p>Quelle: [13]</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Cenegermin (OXERVATE<sup>®</sup>) besitzt Orphan Drug-Status. Die Orphan Designation wurde am 14. Dezember 2015 vom „Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden“ der EMA ausgesprochen und am 25.08.2017 bestätigt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel mit Orphan Drug-Status der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Cenegermin erfüllt diese Bedingungen; der Zusatznutzen ist daher belegt. Es ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien, darzulegen (Anlage II.1 zu Kapitel 5 der G-BA-VerfO). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Cenegermin nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

In der Auswertung zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cenegermin im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle auf meta-analytischer Ebene. Der Zusatznutzen von Cenegermin basiert auf signifikanten Ergebnissen in der Dimension „Morbidity“. Bei den Endpunkten „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA-Definition“ und „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß FDA-Definition“ handelt es sich um eine Vermeidung schwerwiegender Symptome mit erheblichen Folgekomplikationen. Dies ist von hoher Relevanz für den Patienten, für den ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung unterbunden werden muss. Zusätzlich zeigen sich die Vorteile für Cenegermin gegenüber der Vehikelbehandlung bei den Endpunkten „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ und „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“, „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ und „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung stellen diese Ergebnisse eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar. Für Cenegermin ergibt sich daher in der Zusammenfassung der Ergebnisse gegenüber einer Vehikel-Kontrolle für Erwachsene mit NK des Stadiums 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Cenegermin wird für die Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen verwendet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Eine Therapie der neurotrophen Ursache von NK ist aktuell nicht vorhanden. Derzeitige verwendete Therapien führen bislang nicht zur Heilung der NK. Zudem sind viele Therapieoptionen, insbesondere invasive Verfahren, mit unerwünschten Nebeneffekten (z. B. kosmetische Einbußen und temporärem oder dauerhaftem Visusverlust) verbunden. Derzeit liegt der Fokus primär auf der kurzzeitigen Verbesserung durch Behandlung der Symptome als auf der Wiederherstellung der kornealen Sensitivität. Diese ist jedoch essentiell, um die epitheliale Integrität der Hornhaut und schlussendlich den anatomischen Erhalt des Auges und somit der Sehkraft sicherzustellen. In diesem Zusammenhang stellt die topische Behandlung mit einem Nervenwachstumsfaktor (NGF), zu denen auch Cenegermin zählt, eine vielversprechende Therapie dar. Der NGF zeigt durch die Unterstützung der epithelialen Differenzierung und Proliferation sowie die Beeinflussung der Produktion und Freisetzung von Neuropeptiden einen deutlichen Einfluss auf die Wundheilung bei neurotrophen Hornhautulzera. Gleichzeitig beeinflusst der NGF die Funktion, Regeneration und das Überleben der sensorischen Nerven. Folglich kann der NGF zur Wiederherstellung der epithelialen Integrität und der Hornhautsensitivität beitragen. Studien zeigen, dass die Hornhautsensibilität auch nach der Behandlung mit dem NGF bestehen bleibt, was wiederum auf eine Wiederherstellung der sensiblen Innervation der Hornhaut schließen lässt. Insofern deckt Cenegermin die aktuelle Versorgungslücke einer spezifischen Therapie für NK ab, welche auf die Behebung des neurotrophen Defizites und somit die Ursache der NK abzielt, die Hornhautsensibilität wiederherstellt und gleichzeitig die Sehkraft erhält.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	Untere Grenze: 1.730 Obere Grenze: 3.171
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	Erwachsene mit mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis	beträchtlich	Untere Grenze: 1.730 Obere Grenze: 3.171
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	21.319,12 €	36.882.077,60 € – 67.602.929,52 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
36.882.077,60 € – 67.602.929,52 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwür e) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.	Erwachsene mit mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis	21.319,12 €	36.882.077,60 € – 67.602.929,52 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
36.882.077,60 € – 67.602.929,52 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Cenegermin (OXERVATE®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation).

### Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Die Behandlung muss von einem Ophthalmologen oder einer in Augenheilkunde qualifizierten medizinischen Fachkraft eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis besteht aus einem Tropfen OXERVATE® in den Bindehautsack des betroffenen Auges bzw. der betroffenen Augen, 6 Mal pro Tag im Abstand von 2 Stunden, beginnend morgens und innerhalb von 12 Stunden. Die Behandlung sollte acht Wochen fortgesetzt werden.

Patienten mit einer Augeninfektion sollten behandelt werden, bevor die Therapie mit OXERVATE® begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung wie gewohnt, mit der nächsten geplanten Anwendung fortgesetzt werden. Die vergessene Dosis kann später, innerhalb der zwölfstündigen Haltbarkeitsdauer der täglichen Durchstechflasche angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, bei einer Anwendung nicht mehr als einen Tropfen in das/die betroffene/n Auge(n) zu geben.

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor der Anwendung ihre Hände zu waschen.

OXERVATE® darf nur mit dem zugehörigen Anwendungssystem (Adapter und Pipetten), wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, angewendet werden. Für jede Anwendung ist eine neue Pipette zu verwenden.

Wird mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 15 Minuten auseinanderliegen. Wenn Augensalbe, Gel oder andere

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zähflüssige Augentropfen angewendet werden, müssen sie 15 Minuten nach der Behandlung mit OXERVATE® angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Zur gleichzeitigen Anwendung mit Kontaktlinsen siehe Abschnitt 4.4.

Für Hinweise zur Zubereitung und zur Handhabung dieses Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Risiko für Hornhautreweichung oder drohende Perforation

Es ist wichtig, dass das Risiko für Hornhautreweichung oder eine drohende Perforation und die Notwendigkeit für eine Notfalloperation oder einen anderen Eingriff vor Beginn der Therapie mit OXERVATE® beurteilt wird, da Cenegermin nicht bei Patienten angewendet werden soll, die eine sofortige Operation benötigen.

Augenreaktionen

OXERVATE® kann bei den Patienten milde bis mittelschwere Augenbeschwerden, wie Augenschmerzen verursachen. Der Patient sollte angewiesen werden, bei Bedenken oder schweren Augenreaktionen seinen Arzt zu kontaktieren.

Anwendung von Corticosteroiden oder Augentropfen, die Konservierungsstoffe enthalten

Die Anwendung von ophthalmologischen topischen Mitteln, die bekanntermaßen die Heilung des Epithels hemmen, einschließlich Corticosteroiden oder Augentropfen mit Konservierungsmitteln wie Benzalkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quartäre Ammoniumderivate, sollte während der Behandlung von neurotropher Keratitis, vermieden werden, da sie die Heilung der Hornhaut beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Augeninfektionen

Augeninfektionen müssen vor der Anwendung von OXERVATE® behandelt werden. Wenn eine Augeninfektion auftritt, muss die Behandlung mit OXERVATE® bis zum Abklingen der Infektion (siehe Abschnitt 4.2) unterbrochen werden.

Augenkrebs

Cenegermin kann theoretisch Augenkrebs beeinflussen, da es ein Wachstumsfaktor ist. OXERVATE® sollte bei Patienten mit Augenkrebs mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, diese Patienten während und nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel weiterhin auf Tumorprogression zu überwachen.

### Kontaktlinsen

Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung von OXERVATE® ihre Kontaktlinsen zu entfernen und nach der Instillation der Dosis 15 Minuten zu warten, bevor Sie sie wieder einsetzen, da eine eingesetzte Kontaktlinse (therapeutische oder korrigierende) theoretisch die Verteilung von Cenegermin in den Bereich der Hornhautläsion beeinträchtigen könnte.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Andere topische ophthalmologische Arzneimittel können angewendet werden, wenn zur Behandlung mit OXERVATE® ein Abstand von 15 Minuten eingehalten wird. Ausgenommen sind Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie die Heilung des Epithels hemmen (z. B. Kortikosteroide oder Augentropfen, die Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid, Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quartäre Ammoniumderivate enthalten) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Wenn Augensalbe, Gel oder andere viskose Augentropfen angewendet werden, sollte OXERVATE® zuerst angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Da die systemische Resorption von Cenegermin nach der Anwendung dieses Arzneimittels gering oder nicht nachweisbar ist, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.