

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenegermin (OXERVATE®)

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 1)
IL	Interleukin
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MMP-9	Matrixmetalloproteinase 9
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
p75 ^{NTR}	p75-Neurotrophin-Rezeptor
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
rhNGF	recombinant human Nerve Growth Factor (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor)
TGF	Transforming Growth Factor (Transformierender Wachstumsfaktor)
TrkA	Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A
WHOCC	World Health Organization Collaborating Center
ZNS	zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cenegermin
Handelsname:	OXERVATE®
ATC-Code:	S01XA24

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13716987	EU/1/17/1197/001	20 µg/ml	7 Mehrdosen-Durchstechflaschen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Mit der Zulassung von Cenegermin (Handelsname: OXERVATE®) steht erstmals ein Arzneimittel zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen zur Verfügung [1]. Die neurotrophe Keratitis ist eine seltene degenerative Hornhauterkrankung, deren Ursachen wie z. B. Herpeskeratitis, Diabetes und ophthalmologische Eingriffe ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt, nämlich eine Schädigung des Trigemini-nervs. Sie ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Hornhautsensibilität, die spontane Auflösung des Hornhautepithels, eine Beeinträchtigung der Hornhautheilung, die Entwicklung eines Hornhautgeschwürs oder eine Hornhautperforation [2].

Der Wirkstoff Cenegermin ist ein pleiotroper „rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor“ (Recombinant Human Nerve Growth Factor, rhNGF), der durch das Bakterium *Escherichia coli* rekombinant hergestellt wurde [3; 4]. Beim Nervenwachstumsfaktor (Nerve Growth Factor, NGF) handelt es sich um ein Polypeptid, das zur Familie der Neurotrophine gehört und normalerweise ins Kammerwasser und in den Tränenfilm sezerniert wird [5]. Es moduliert hauptsächlich die wichtigsten, nachfolgend aufgeführten Funktionen von Epithelzellen und Fibroblasten entweder direkt oder indirekt über die Induktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie z. B. Transforming Growth Factor (TGF)- α und Interleukin (IL)-1 β [4; 6]: NGF fördert das Zellwachstum, die Zelldifferenzierung, das Zellüberleben und den Zelltod (Apoptose) von sympathischen und sensorischen Neuronen sowie von Neuronen im zentralen Nervensystem (ZNS). NGF wird zunächst als Vorläufermolekül (pro-NGF) synthetisiert und anschließend in der translationalen Phase durch intrazelluläre Spaltung zur reifen, biologisch aktiven Form des NGF transformiert [7]. Die vorgenannten biologischen Wirkungen von NGF werden durch die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) und die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) vermittelt, deren Aktivierung über die Autophosphorylierung der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A (TrkA) erfolgt [8; 9].

NGF bindet an die folgenden Rezeptoren:

- die Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A (TrkA), auch bekannt als hochaffiner NGF-Rezeptor, sowie

- die niederaffinen NGF-Rezeptoren ($p75^{LNGFR}$), auch $p75$ -Neurotrophin-Rezeptoren ($p75^{NTR}$) genannt.

Die Aktivierung dieser Rezeptoren spielt eine wichtige Rolle in der Erhaltung der Epithelstruktur der Hornhaut [10; 11]. Die Rezeptoren befinden sich im Vordersegment des Auges wie der Iris, dem Ziliarkörper, der Linse, der Hornhaut und der Bindehaut [3-5]. Sie sind auch in den Tränendrüsen [12-14] sowie in vielen intraokularen Geweben vorhanden [3]. Während die TrkA-Rezeptoren bevorzugt in der Basalschicht des Limbusepithels exprimiert werden, befinden sich die $p75^{NTR}$ -Rezeptoren in der suprabasalen Schicht [8]. Die Dauer und das Ausmaß der NGF-Signalgebung hängen vom Verhältnis von TrkA- und $p75^{NTR}$ -Rezeptoren auf der Zelloberfläche ab. Über TrkA werden Überlebenssignale in der Zelle gesteuert, welche die durch NGF vermittelte Förderung der Zelldifferenzierung und des Zellüberlebens induzieren. Gleichzeitig führt die Aktivierung von TrkA zu einer Suppression der ebenfalls durch NGF über den $p75^{NTR}$ -Rezeptor induzierten Apoptose. Es finden sich Hinweise dafür, dass die Entscheidung, ob die Zelle überlebt oder abstirbt, vom Verhältnis von TrkA- und $p75^{NTR}$ -Rezeptoren abhängt. So führt eine Erniedrigung der Anzahl an $p75^{NTR}$ -Rezeptoren nicht immer auch zu vermehrtem Zellüberleben und umgekehrt führt eine Erhöhung ihrer Anzahl nicht in allen Fällen zu gesteigerter Apoptose [15]. Die Bindung von NGF an TrkA-Rezeptoren induziert die Dimerisierung und anschließende Phosphorylierung von TrkA, wodurch eine Signaltransduktionskaskade initiiert wird, welche zur Gentranskription von verschiedenen Proteinen und Enzymen wie z. B. Substanz P und dem Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) führt [8].

NGF fördert den Heilungsprozess der menschlichen Hornhaut durch die Initiierung der Expression pro-neuronaler Moleküle wie z. B. der bereits oben aufgeführten Substanz P und IGF-1, welche auch zu einer Stimulierung der Proliferation der Epithelzellen sowie der Wundheilung führen [16]. NGF induziert die Keratinozyten-Migration, was auf eine wichtige Rolle von NGF im kornealen Heilungsprozess hindeutet. Durch die Zellmigration akkumulieren hierbei die Keratinozyten im geschädigten Bereich der Hornhaut, was einen essentiellen und primären Schritt zur Wiederherstellung darstellt und somit die Grundlage für die weitere Regeneration des geschädigten Bereiches bildet. NGF ist ein möglicher Induktor der Aktivität der Matrixmetalloproteinase 9 (MMP-9) in den fibroblastischen Keratinozyten. Die Aktivierung von MMP-9 erleichtert die Migration von Zellen an den Ort der Verletzung durch Induktion der aktiven Migration und induziert die Produktion und/oder Verteilung von Komponenten der extrazellulären Matrix, welche die Rekonstitution von geschädigten Zellstrukturen unterstützen können. So können z. B. die in der extrazellulären Matrix enthaltenen Proteoglykane Wachstumsfaktoren wie IGF-1 speichern [17].

NGF spielt auch eine wichtige Rolle bei der Reinnervation der Hornhaut und verbessert die Hornhautsensibilität [18]. NGF moduliert ebenfalls die Tränenfilm-Funktion durch einen neuronalen Reflex, welcher durch Bindung von NGF an den im Auge befindlichen TrkA-Rezeptor ausgelöst wird. Es induziert ebenfalls die Becherzelldifferenzierung sowie die Mucin-Produktion. Zusätzlich moduliert NGF die Immunreaktion. Es wurde gezeigt, dass NGF insbesondere die Immunzellen beeinflusst, welche während chronisch entzündlicher

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Augenerkrankungen wie z. B. Allergien und Autoimmunerkrankungen in die Kornea und die Bindehaut eindringen [5].

Insgesamt ist festzuhalten, dass Cenegermin als rekombinanter humaner NGF über verschiedenste körpereigene, durch NGF vermittelte Signalwege und Mechanismen den Anzeichen und Symptomen der neurotrophen Keratitis – wie z. B. Verminderung der Hornhautsensibilität, spontane Auflösung des Hornhautepithels, Beeinträchtigung der Hornhautheilung, Entwicklung eines Hornhautgeschwürs oder Hornhautperforation – entgegenwirken oder deren Verbesserung erreichen kann. Betrachtet man die oben bereits aufgeführten Symptome der neurotrophen Keratitis [2] im Zusammenhang mit den erläuterten Funktionen und Aufgaben von NGF wird deutlich, warum der Wirkstoff Cenegermin als rekombinante Form des NGF (rhNGF) für dieses Indikationsgebiet eingesetzt wird.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es gibt keine weiteren in Deutschland zugelassenen Arzneimittel in der Indikation.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

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

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

Die Informationen wurden der Fachinformation von OXERVATE® entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Informationen das Arzneimittel betreffend stammen aus der Fachinformation zu OXERVATE®. Der in Tabelle 2-1 angegebene ATC-Code ist der von der WHOCC zugewiesene ATC-Code. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine händische Recherche in der Datenbank PubMed identifiziert (durchgeführt am 07.11.2017).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Dompé farmaceutici S.p.A. 2017. Fachinformation OXERVATE Stand: 07/2017.
2. Lambiase, A. & Sacchetti, M. 2014. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical Ophthalmology*, 8, 571-9.
3. Lambiase, A., Bonini, S., Manni, L., Ghinelli, E., Tirassa, P., Rama, P. & Aloe, L. 2002. Intraocular production and release of nerve growth factor after iridectomy. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43, 2334-40.
4. Qi, H., Chuang, E. Y., Yoon, K.-C., de Paiva, C. S., Shine, H. D., Jones, D. B., Pflugfelder, S. C. & Li, D.-Q. 2007. Patterned expression of neurotrophic factors and receptors in human limbal and corneal regions. *Mol Vis*, 13, e41.
5. Lambiase, A., Sacchetti, M. & Bonini, S. 2012. Nerve growth factor therapy for corneal disease. *Current opinion in ophthalmology*, 23, 296-302.
6. Kruse, F. E. & Tseng, S. 1993. Growth factors modulate clonal growth and differentiation of cultured rabbit limbal and corneal epithelium. *Investigative ophthalmology & visual science*, 34, 1963-76.
7. Micera, A., Lambiase, A., Aloe, L., Bonini, S., Levi-Schaffer, F. & Bonini, S. 2004. Nerve growth factor involvement in the visual system: implications in allergic and neurodegenerative diseases. *Cytokine & growth factor reviews*, 15, 411-7.
8. Müller, L. J., Marfurt, C. F., Kruse, F. & Tervo, T. M. 2003. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research*, 76, 521-42.
9. Sawada, J., Itakura, A., Tanaka, A., Furusaka, T. & Matsuda, H. 2000. Nerve growth factor functions as a chemoattractant for mast cells through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways. *Blood*, 95, 2052-8.
10. De Castro, F., Silos-Santiago, I., Armentia, D., López, M., Barbacid, M. & Belmonte, C. 1998. Corneal innervation and sensitivity to noxious stimuli in trkA knockout mice. *European Journal of Neuroscience*, 10, 146-52.
11. You, L., Kruse, F. E. & Völcker, H. E. 2000. Neurotrophic factors in the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41, 692-702.

12. Ghinelli, E., Johansson, J., Ríos, J. D., Chen, L.-L., Zoukhri, D., Hodges, R. R. & Dartt, D. A. 2003. Presence and localization of neurotrophins and neurotrophin receptors in rat lacrimal gland. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44, 3352-7.
13. Nguyen, D. H., Beuerman, R. W., Thompson, H. W. & DiLoreto, D. A. 1997. Growth factor and neurotrophic factor mRNA in human lacrimal gland. *Cornea*, 16, 192-9.
14. Vesaluoma, M., Müller, L., Gallar, J., Lambiase, A., Moilanen, J., Hack, T., Belmonte, C. & Tervo, T. 2000. Effects of oleoresin capsicum pepper spray on human corneal morphology and sensitivity. *Investigative ophthalmology & visual science*, 41, 2138-47.
15. Ferrari, M. P., Mantelli, F., Sacchetti, M., Antonangeli, M. I., Cattani, F., D'Anniballe, G., Sinigaglia, F., Ruffini, P. A. & Lambiase, A. 2014. Safety and pharmacokinetics of escalating doses of human recombinant nerve growth factor eye drops in a double-masked, randomized clinical trial. *BioDrugs*, 28, 275-83.
16. Shaheen, B. S., Bakir, M. & Jain, S. 2014. Corneal nerves in health and disease. *Survey of ophthalmology*, 59, 263-85.
17. Micera, A., Lambiase, A., Puxeddu, I., Aloe, L., Stampachiacchiere, B., Levi-Schaffer, F., Bonini, S. & Bonini, S. 2006. Nerve growth factor effect on human primary fibroblastic-keratocytes: possible mechanism during corneal healing. *Experimental eye research*, 83, 747-57.
18. Joo, M.-J., Yuhan, K. R., Hyon, J. Y., Lai, H., Hose, S., Sinha, D. & O'brien, T. P. 2004. The Effect of Nerve Growth Factor on Corneal Sensitivity After Laser In Situ Keratomileusis. *Archives of Ophthalmology*, 122, 1338-41.