

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenegermin (OXERVATE®)

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 3A

*Mittelschwere (persistierende epitheliale Defekte) oder
schwere (Hornhautgeschwüre) neurotrophe Keratitis
bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	49
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ätiopathogenese der NK.....	10
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der NK.....	14
Tabelle 3-3: Diagnostische Tests für NK.....	17
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-7: Im Volltext gesichtete Quellen zur Prävalenz der neurotrophen Keratitis.....	32
Tabelle 3-8: Suchstrategie zur systematischen Literaturrecherche für Epidemiologie.....	33
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	40
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	41
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	42
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	44
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	45
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	46
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen.....	53
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Cenegermin in der Zielpopulation.....	58
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	59

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf der NK adaptiert nach Pushker et al. (2001).....	12
Abbildung 3-2: Stufen der NK Diagnostik adaptiert nach Sacchetti & Lambiase (2014).....	18
Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation.....	30
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMT	Amnionmembrantransplantation
ASED	Autologous Serum Eye Drops (Autologe Serumaugentropfen)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis
LSZD	Limbusstammzelldefekt
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
NK	Neurotrophe Keratitis
PED	Persistierender epithelialer Defekt
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bei Cenegermin (OXERVATE®) handelt es sich um ein Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Das Medikament hat am 14.12.2016 eine Orphan Designation für die Indikation „Behandlung der moderaten bis schweren neurotrophen Keratitis bei Erwachsenen“ erhalten (EU/3/15/1586) [1]. Der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt.

Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 21.09.2016 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2016-B-096) zur Frage der einzureichenden Daten stattgefunden [3]. In diesem wurde als zVT für moderate bis schwere neurotrophe Keratitis „Best Supportive Care“ benannt. Hierunter wird eine „Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [3].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT aufgrund des Orphan Drug-Status nicht vorgelegt werden müssen, sondern lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen ist (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [2]), wird für den klinischen

Vergleich und die daraus resultierende Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cenegermin die Studienbasis aus dem Zulassungsverfahren herangezogen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde das SGB V sowie die Orphan Designation der Europäischen Kommission als Quellen verwendet [1; 2]. Weitere Recherchen entfallen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency 2016. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neurotrophic keratitis.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Zugriff am 13.11.2017].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-096 Cenegermin zur Behandlung der neurotrophen Keratopathie.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Die neurotrophe Keratitis (NK), auch neurotrophe Keratopathie oder Keratitis neuroparalytica genannt, ist eine degenerative Hornhauterkrankung, welche in den meisten Fällen unilateral auftritt und mit einer verminderten bis fehlenden Hornhautsensibilität (Hypästhesie bis Anästhesie) einhergeht. Zurückführen lässt sich die Erkrankung auf eine Störung der kornealen Innervation. Infolge eines Verlustes der sensiblen Nervenversorgung der Hornhaut kommt es zu einer reduzierten Tränensekretion (Sicca-Symptomatik) sowie einer unzureichenden Versorgung der Hornhaut mit trophischen Faktoren [1]. Aufgrund des hieraus resultierenden Tränenmangels kombiniert mit einer reduzierten epithelialen Heilung können persistierende Epitheldefekte (PED), Hornhautulzerationen bis hin zu Hornhauterweichung und Perforation entstehen. Diese kann im schlimmsten Fall den Verlust der Sehkraft durch den anatomischen Verlust des Auges nach sich ziehen [1; 2]. Die NK fällt unter den ICD-10 Code H16 – Keratitis. Eine spezifische Kodierung liegt nicht vor.

Pathophysiologie der NK

Der exakte Pathomechanismus der NK ist noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich jedoch nicht um eine primär entzündliche Erkrankung. Insofern suggeriert das Synonym „neurotrophe Keratitis“ eine falsche Genese [1].

Die Hornhaut verfügt über die dichteste sensible Innervation im menschlichen Körper. Sie ist 40-mal dichter als die des Zahnfleisches und 400-mal dichter als die der Haut [3]. Die intakte Versorgung der sensiblen Nerven der Hornhaut ist neben weiteren Funktionen essentiell für die Integrität des präkornealen Tränenfilms sowie die Regenerationsfähigkeit des Hornhautepithels [1]. Der 5. Hirnnerv (N. trigeminus) ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Hornhautsensibilität sowie die Versorgung mit trophischen Faktoren durch die Freisetzung von neurotrophen Faktoren, welche eine fundamentale Rolle für die Erhaltung der anatomischen Unversehrtheit und Funktion der Hornhaut spielen [4]. Der ophthalmische Zweig des 5. Hirnnervs verfügt über zwei Reflexbögen: einen motorischen zur Regulation des Lidschlusses und einen autonomen zur Regulation der Becherzellen sowie der Meibom- und Tränendrüse. Die Integration dieser beiden Reflexbögen sichert die Produktion und Stabilität

des präokularen Tränenfilmes sowie, zusammen mit entsprechenden neurotrophen Faktoren (Neurotrophinen), die Vitalität des Hornhautepithels und des Stromas [4; 5]. Eine Beeinträchtigung der sensorischen Innervation der Hornhaut ist verheerend, da sie eine negative Schleife auslöst, bei der eine Verringerung der trophischen Unterstützung des Gewebes mit einem verringerten Tränenreflex und Blinzeln einhergeht, woraus wiederum eine Schädigung der Epithelzellen folgt, erschwert durch ein Defizit in spontaner epithelialer Heilung [4]. Zusammengefasst führt eine Schädigung der für die Hornhautinnervation zuständigen Nerven zu einer veränderten Versorgung mit Neurotransmittern und somit zu einer Beeinträchtigung der Vitalität der Epithelzellen. Klinisch äußert sich diese durch die Entwicklung von rezidivierenden oder persistenten Epitheldefekten [6]. Das Hornhautepithel stellt wiederum eine wichtige Schutzbarriere für das korneale Stroma dar. Andauernde Epitheldefekte können folglich zu Hornhauterweichungen führen, das Eindringen entzündlicher Zellen begünstigen sowie Hornhauteintrübungen und schließlich den Verlust der Sehkraft durch den anatomischen Verlust des Auges hervorrufen [7].

Ätiopathogenese der NK

Eine Vielzahl von okularen oder systemischen Erkrankungen kann die Entstehung von NK begünstigen. All diese Erkrankungen sind mit einer Schädigung des 5. Hirnnervs oder dessen ophthalmischen Zweigs assoziiert [2; 4]. Die Läsion kann hierbei auf der gesamten Länge des Zweiges auftreten, vom Kern im Hirnstamm bis zu den Nervenenden in der Hornhaut [1; 2]. Die häufigsten Ursachen für korneale Hypästhesie bzw. Anästhesie sind Virusinfektionen (Herpes Simplex und Herpes Zoster keratokonjunktivitis) sowie chirurgische Eingriffe am Hirnnerv oder im Zusammenhang mit Akustikusneurinomen, Verätzungen, Verletzungen, Hornhautdystrophie, raumfordernden intrakraniellen Läsionen (z. B. Meningeome und Aneurysmen) und der chronische Einsatz von topischen Medikamenten am Auge [6; 1; 2; 4]. Des Weiteren wird NK mit systemischen Krankheiten wie Diabetes mellitus und Multipler Sklerose in Verbindung gebracht [6; 2; 4]. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über häufige Ursachen der NK.

Tabelle 3-1: Ätiopathogenese der NK

Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - Herpes Simplex - Herpes Zoster - Lepra
Hornhautpathologien	<ul style="list-style-type: none"> - Dystrophien <ul style="list-style-type: none"> (i) gittrige (ii) granuläre
Iatrogene Schädigung	<ul style="list-style-type: none"> - Kontaktlinsenabusus - Operationen im Bereich des Trigemini - Laser-in-situ-Keratomileusis (LASIK) - Korneale Inzision - Lamelläre oder perforierende Keratoplastik

Topische Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Betäubungsmittel - Timolol - Betaxolol - Trifluridin - Sulfacetamid - Diclofenac Natrium
Toxische Substanzen	<ul style="list-style-type: none"> - Verätzungen - Exposition mit Oleoresin-Capsicum Pfefferspray - Exposition mit Schwefelwasserstoff (H₂S)
Lähmung des 5. Hirnnervs	<ul style="list-style-type: none"> - Trigeminalneuralgie Operation - Neoplasie - Aneurysma - Gesichtsverletzungen - Kongenital: <ul style="list-style-type: none"> (i) Riley-Day-Syndrom (hereditäre sensible Neuropathie Typ III) (ii) Möbius-Syndrom (iii) Goldenhar-Syndrom (iv) Familiäre Hornhaut-Hypästhesie (v) Familiäre Trigeminal-Anästhesie (vi) angeborene Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz mit Anhidrose
Systemische Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Vitamin A-Mangel - Multiple Sklerose
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> - steigendes Alter - Adie-Syndrom
Quelle: adaptiert nach [4]	

Generell weisen Kinder potentiell die gleiche Spannweite an Ursachen für NK auf wie Erwachsene, jedoch spielen einige Erkrankungen wie beispielsweise ein unkontrollierter Diabetes mellitus im jungen Alter eine eher untergeordnete Rolle. Einige seltene kongenitale Erkrankungen sollten jedoch im Zusammenhang mit NK bei Kindern verstärkt in Betracht gezogen werden. Deren ursächlicher Anteil an der Erkrankung ist allerdings vergleichsweise gering, zudem nicht alle Betroffenen die Erkrankung entwickeln [4]. Da Cenegermin nur für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen ist, ist NK bei Kindern im weiteren Verlauf zu vernachlässigen.

Klinische Aspekte

Der klinische Verlauf der NK variiert erheblich. Eine Vielzahl der Patienten weist über Jahre eine normale Hornhaut oder nur eine milde Keratitis superficialis punctata auf. Epitheliale Defekte können spontan oder infolge von geringfügigen Traumata oder Infektionen entstehen [1; 8]. Es sei an dieser Stelle anzumerken, dass die Hornhaut selten komplett frei von Läsionen ist. Kleinere Hornhautläsionen können auch bei einer gesunden Hornhaut auftreten: Circa 79 % der Bevölkerung weisen eine Läsion der Hornhaut auf. Ist die Läsion jedoch größer als 0,5 mm wird diese als Schaden unüblich angesehen [9]. Abbildung 3-1 gibt einen Überblick über den Verlauf der NK.

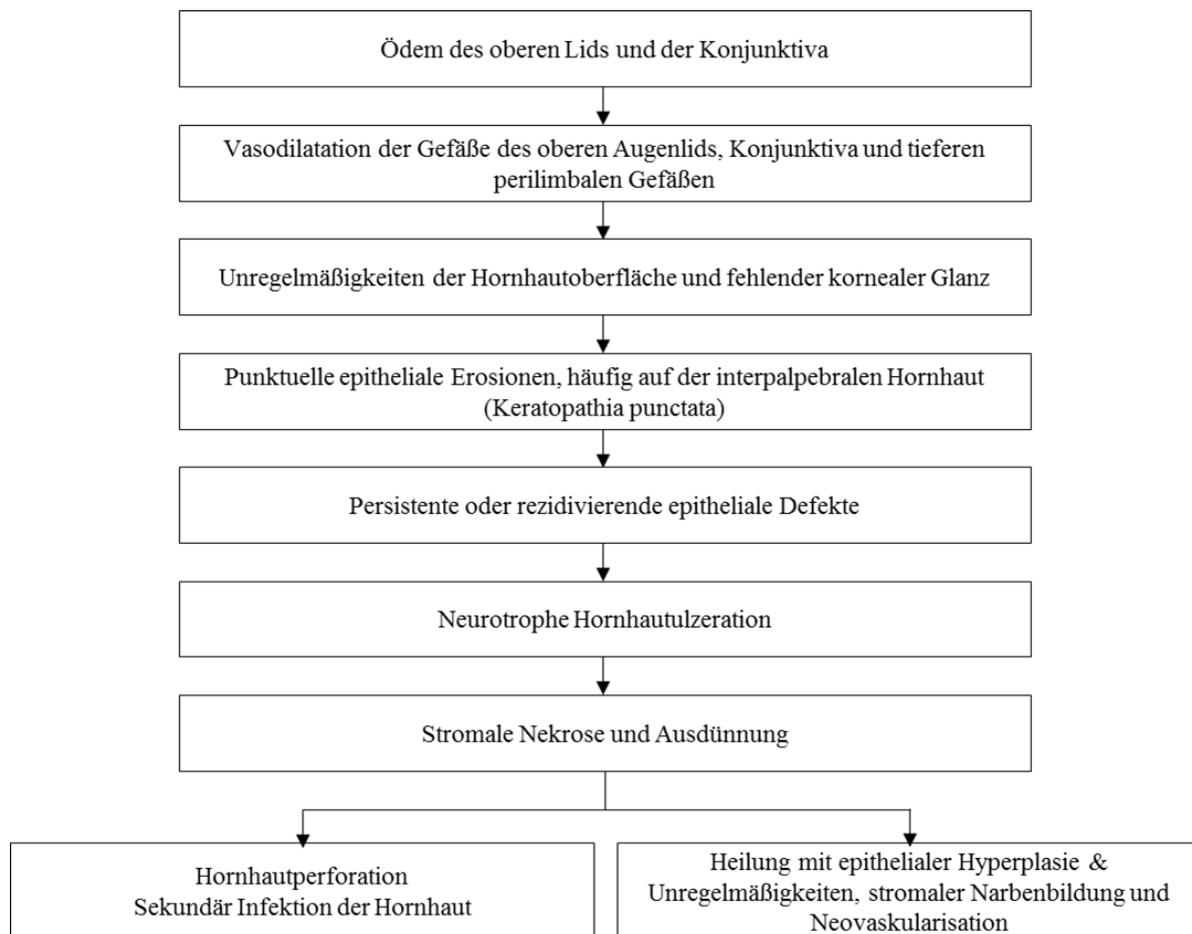


Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf der NK adaptiert nach Pushker et al. (2001) [8]

Entscheidend ist, dass die Progression der Erkrankung bis zur Hornhautperforation häufig weitgehend symptomlos erfolgt und der Patient selten über Beschwerden klagt [10]. Ursächlich ist die verminderte oder fehlende Hornhautsensibilität und die daraus folgende korneale Unempfindlichkeit gegenüber Berührungen, Temperatur und Schmerzen [2]. Sollten Symptome auftreten, sind diese in der Regel unspezifisch und umfassen die typische Sicca-Symptomatik mit Brennen, Stechen, Fremdkörpergefühl, Schleiersehen und gerötetes Auge [8;

10]. Allgemein lässt sich eine Korrelation zwischen der Schwere der NK und dem Grad der kornealen Hypästhesie beobachten [6]. Hinsichtlich der Klassifizierung der Erkrankung anhand der klinischen Zeichen ist die Stadieneinteilung nach Mackie gebräuchlich [11].

Stadieneinteilung nach Mackie

Die NK bleibt aufgrund der verminderten Hornhautsensibilität vom Patienten oft unbemerkt, obwohl teilweise leichtes Schleiersehen auftreten kann [8]. Klinisch ähnelt das Stadium 1 einer schweren Tränenfilmstörung (Sicca-Symptomatik) mit Bengalrosa-Färbung der palpebralen Konjunktiva und einer verringerten Tränenfilmaufrisszeit. Zusätzlich zeigen sich Epithelunregelmäßigkeiten sowie eine inferiore Keratopathia punctata. Epitheliale Hyperplasie kann in Verbindung mit oberflächlicher Neovaskularisation und stromaler Narbenbildung auftreten [6; 4; 10]. Bei ausbleibender Diagnose und ausbleibender sofortiger Behandlung in Stadium 1 können persistierende epitheliale Defekte (PED) entstehen [8].

Stadium 2 ist gekennzeichnet durch persistierende und/oder rezidivierende epitheliale Defekte von typischerweise ovaler oder runder Form aufgrund von gestörter epithelialer Heilung mit aufgerollten Rändern [2; 4]. Als PED wird ein durch eine Verletzung oder Erkrankung hervorgerufener Verlust der Hornhautintegrität bezeichnet, welcher ohne Vorliegen einer mikrobiellen Keratitis und trotz des Einsatzes von Schmiermitteln nicht innerhalb des üblichen Zeitraumes von 2 Wochen abheilt [12; 13]. Lokalisieren lässt sich der Defekt meist in der oberen Hälfte der Hornhaut, umgeben von einem schlecht haftenden undurchsichtigen und ödematösen Epithelbereich, welcher sich spontan lösen und somit den Defekt vergrößern kann [6]. Ödeme des Hornhautstroma können ebenso auftreten wie entzündliche Reaktionen in der Vorderkammer [4].

Das Stadium 3 kann selbst bei Behandlung der Stadien 1 und 2 folgen [4]. Diese schwerste Form definiert sich über ein Hornhautulkus mit progressiver Einschmelzung des Stromas bis hin zur Perforation [10]. Hornhautulzerationen werden definiert als Defekte des Hornhautepithels mit parallel vorliegendem Stromaverlust oder Sekundärentzündung [8; 14]. Aus ophthalmologischer Sicht handelt es sich bei Hornhautulzerationen um medizinische Notfälle, da sie einen zunehmenden Gewebeschaden hervorrufen und im Falle einer Nichtbehandlung zu Perforationen der Hornhaut und schlussendlich zum Verlust des Auges führen können [14]. Allgemein lassen sich Hornhautulzerationen anhand ihrer Ätiologie in infektiös (bakteriell, viral, mykotisch) und nicht-infektiös (neurotroph, chemisch, immun gesteuert, toxisch) unterteilen, wobei letztere schwerer zu diagnostizieren sind und eine therapeutische Herausforderung darstellen [14].

Tabelle 3-2 fasst die typischen klinischen Symptome der einzelnen Stadien zusammen.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der NK

Stadium I (leichte NK)	<ul style="list-style-type: none"> - Sicca-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> (i) Bengalrosa-Färbung der palpebralen Konjunktiva (ii) Fluoreszineinstippung des kornealen Epithels (Keratopathia punctata superficialis) (iii) Verkürzte Tränenfilmaufrisszeit - Dellen - Gaule-Flecken (Fleckförmige Epitheleintrocknungen) - Erhöhte Viskosität des Tränenschleims - Stromale Narbenbildung - Oberflächliche Vaskularisation - Hyperplasie und Unregelmäßigkeit des Epithels
Stadium II (moderate NK)	<ul style="list-style-type: none"> - persistierender epithelialer Defekt, üblicherweise in der oberen Hälfte der Hornhaut mit aufgeworfenen Rändern - Hornhautstromaödem - Reizzustand der Vorderkammer
Stadium III (schwere NK)	<ul style="list-style-type: none"> - Hornhautulkus - Progressive Stromaeinschmelzung - Perforation
Quelle: adaptiert nach [2]	

Diagnostik

Aufgrund des Hauptmerkmals der Erkrankung, der verringerten Hornhautsensibilität, sind NK-Patienten weniger empfindlich hinsichtlich kornealer Stimulation mittels Berührungen, und verfügen über ein geringeres Schmerz- sowie Temperaturempfinden. Somit bleiben Symptome infolge einer Hornhautläsion in der Regel unbemerkt, was den asymptomatischen Verlauf von NK erklärt. Die initiale Diagnose ergibt sich oftmals aus Anzeichen, wie einem geröteten Auge, in Verbindung mit gegebenenfalls reduzierter Sehschärfe (Schleiersehen) und der medizinischen Vorgeschichte des Patienten. Generell sollte der Verdacht auf NK bei allen Patienten mit vorliegender Diskrepanz von patientenberichteten Symptomen und klinischen Anzeichen oder bei Patienten mit reduziertem Lidschlussreflex differentialdiagnostisch abgeklärt werden [2; 5].

Die Berücksichtigung der individuellen Anamnese ist im Rahmen der Diagnosestellung essentiell: Der Fokus sollte hierbei auf allen Erkrankungen sowie medizinischen Eingriffen (z. B. Operationen, die zu Schäden am Sehnerv geführt haben können) liegen, die mit der Entstehung von NK assoziiert sein können. Sowohl die Historie viraler Infektionen des Auges (z. B. Herpes Simplex) als auch vorliegende systemische (z. B. Diabetes mellitus) oder kongenitale Erkrankungen (z. B. familiäre Hornhaut-Hypoästhesie) sollten ermittelt bzw. differentialdiagnostisch abgeklärt werden [2; 4]. Weiterhin sollte der neurale Schaltkreis, welcher für die sensible Innervation der Hornhaut zuständig ist, auf Unterbrechungen untersucht werden, hervorgerufen beispielsweise durch Traumata, Kontaktlinsenabusus oder dem unsachgemäßen Einsatz topischer Medikamente und Betäubungsmittel [6]. Des Weiteren sollte der Patient hinsichtlich Hirnneoplasmen, gegebenenfalls erfolgten neurochirurgischen Eingriffen und vaskulären Störungen, welche Schäden am 5. Hirnnerv hervorrufen können, untersucht werden [2].

Im Rahmen der Diagnosestellung sollte eine gründliche okulare Untersuchung erfolgen, bei welcher auf die in

Tabelle 3-2 aufgeführten Symptome zu achten ist [1]. Hierbei ist das Testen der Hornhautsensibilität essentiell, nicht zuletzt um über das Muster und den Grad der kornealen Hypoästhesie Aufschluss über die primäre Ursache der NK zu erhalten. Bei durch lokale okuläre Erkrankungen, wie beispielsweise Herpes Simplex Keratitis hervorgerufener NK, erfolgt der Verlust der Hornhautsensibilität nur sektoral [8]. Eine sorgfältige Untersuchung der vier peripheren Quadranten sowie des zentralen Bereiches der Hornhaut mittels eines Cochet-Bonnet-Ästhesiometers wird in diesem Zusammenhang empfohlen [4]. Hierbei wird die Hornhaut mit einem Nylonfaden (Länge zwischen 5 und 60 mm variabel einstellbar) abgetastet und die Reaktion des Patienten getestet, wobei ein längerer Faden einen geringeren Druck auf die Hornhaut ausübt [4; 8]. Das Vorliegen einer Hypoästhesie oder Anästhesie ist entscheidend für die Diagnose NK [1].

Eine Untersuchung der Hornhaut zur Charakterisierung vorhandener Läsionen mit Hilfe einer Spaltlampe kann bei der Einstufung der Schwere der NK hilfreich sein. Insbesondere bei Kindern bietet sich diese Technik an, da bei ihnen die Anwendung des Ästhesiometers durch mangelnde Kommunikationsfähigkeit oder Kooperation erschwert sein kann [4; 8].

Im weiteren Verlauf sollte die Integrität der Augenoberfläche untersucht werden. Hierbei kann das Ausmaß der oberflächlichen Epithel- und/oder Konjunktivaveränderungen mit Hilfe von Vitalfärbungen mit Fluoreszin, Lissamingrün und Bengalrosa ermittelt werden [6]. Am häufigsten wird Fluoreszin zur Identifizierung von Hornhautdefekten verwendet, welches in den interzellulären Raum eindringt. Bengalrosa und Lissamingrün wiederum geben Aufschluss über den Grad der Tränenfilmreduktion und -stabilität sowie degenerierte Konjunktivazellen, wobei Lissamingrün bevorzugt verwendet wird, da es eine bessere Verträglichkeit aufweist als Bengalrosa [2; 10].

Eine gründliche Examination der Augenlider ergänzt die Untersuchung der Augenoberfläche und dient sowohl diagnostischen als auch prognostischen Zwecken [4]. Dabei sollten sowohl die Lidränder, die Position der Lider als auch deren Beweglichkeit untersucht werden [6]. Ein unvollständiger Lidschluss (Lagophthalmus) stellt ein Indiz für eine Lähmung des 7. Hirnnervs dar und kann zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufes in Richtung Stadium 3 führen [2; 4], ebenso wie das pathologische Scheuern des Wimpernkranzes auf der Augenoberfläche (Trichiasis) [10]. Ein herabhängendes Augenlid (Ptosis) deutet wiederum auf eine begleitende Schädigung des 3. Hirnnervs hin [2]. Gleichzeitig sollten Entzündungen im Bereich der Augenlider registriert werden, da diese mit NK assoziiert sein können. Im Falle einer bilateralen NK liegt zudem oftmals eine verminderte Lidschlussfrequenz vor; bei unilateralem Auftreten ist der Lidschluss bedingt durch das gesunde Auge normal und symmetrisch [6].

Im Zusammenhang mit der reduzierten Hornhautsensibilität sollte des Weiteren die Tränenfilmintegrität mittels des Schirmer-Tests untersucht werden, da ein verminderter Tränenfilm seinerseits die Prognose der NK verschlechtert [2]. Ergänzend zu der Ermittlung der Tränenmenge mit Hilfe des Schirmer-Tests sollte zudem eine Auswertung der Tränenfilmaufrisszeit erfolgen [10].

Im Fall von Hornhautulzerationen sollten mikrobiologische Tests durchgeführt werden, um infektiöse Ulzera mit bakterieller, mykotischer oder viraler Ursache auszuschließen [5]. Weiterhin sollte die Anwendung aller topischen Medikamente eingestellt werden und eine systematische Untersuchung auf Immunerkrankungen durchgeführt werden, um toxische und immunbedingte Ulzera auszuschließen [4].

Eine Untersuchung der Vorderkammer hinsichtlich Infektionen ergänzt die Diagnostik ebenso wie eine Fundusuntersuchung bei weitergestellter Pupille (Mydriasis) auf mögliche Papillenabblassung oder -ödem hin [10].

Schlussendlich kann eine ergänzende klinische Evaluation der kranialen Nervenfunktion hilfreich sein, um die Ursache der verminderten Hornhautsensibilität zu identifizieren [2; 4]. Allerdings beruht diese Untersuchung derzeit noch auf manuellen, qualitativen Auswertungen der Nervenparameter, da Algorithmen zur automatischen Ermittlung fehlen. Folglich ist die Reproduzierbarkeit gering [2].

Zusammenfassend ergibt sich nicht zuletzt aufgrund der vielfältigen Ätiopathogenese eine Vielzahl an potentiellen diagnostischen Möglichkeiten, von denen einige essentiell sind, während andere ergänzend in Betracht gezogen werden können, um die Progression der Erkrankung festzustellen oder Differentialdiagnosen auszuschließen. Tabelle 3-3 fasst die diagnostischen Prozeduren hinsichtlich ihres Ziels und einer Durchführungsempfehlung zusammen.

Tabelle 3-3: Diagnostische Tests für NK

Untersuchung/ Test	Primäres Ziel	Empfehlung
Anamnese	diagnostisch	notwendig
Hornhautsensibilität	diagnostisch	notwendig
Hornhauteinfärbung	diagnostisch	notwendig
Examination der Augenlider	diagnostisch und prognostisch	dringend empfohlen
Mikrobiologische Untersuchung	Differentialdiagnose	dringend empfohlen
Fundusuntersuchung (erweiterte Pupille)	Differentialdiagnose/Bestimmung der Ursache von NK	dringend empfohlen
Schirmer-Test	Prognostisch	dringend empfohlen
Spaltlampenuntersuchung	Bestimmung des Stadiums von NK/Charakterisierung der Läsion	primär bei Kindern hilfreich

Untersuchung/ Test	Primäres Ziel	Empfehlung
Klinische Evaluation der kranialen Nerven	Bestimmung der Ursache von NK	optional
Systemische Untersuchung	Differentialdiagnose	optional
Impressionszytologie	Differentialdiagnose	optional
Intraokularer Druck	Differentialdiagnose	Nur wenn Veränderungen am Kopf des Sehnervs beobachtet wurden

Quelle: adaptiert nach [2]

Der stufenweise Einsatz der oben erläuterten NK-Diagnostik sowie die Klassifikation des Schweregrads, auf welcher der spätere Therapieansatz beruhen sollte, wird in Abbildung 3-2 veranschaulicht.

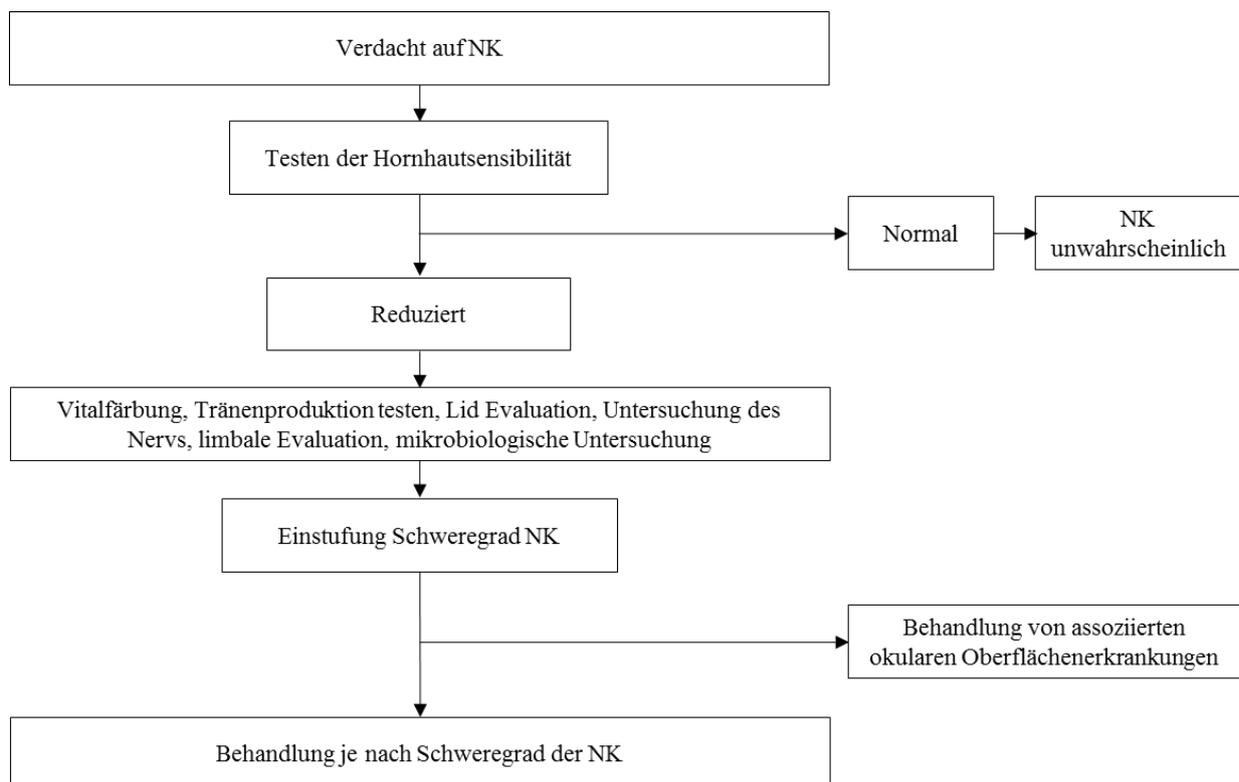


Abbildung 3-2: Stufen der NK Diagnostik adaptiert nach Sacchetti & Lambiase (2014) [2]

Differentialdiagnose

Eine Differenzialdiagnose der NK ist durch die unspezifischen Symptome, welche auch bei anderen okularen Erkrankungen auftreten erschwert und die Diagnosestellung unter Umständen verzögert.

Insbesondere die in Stadium 1 der NK auftretenden Symptome werden häufig ebenfalls bei anderen okularen Erkrankungen beobachtet, weshalb eine differenzierte Abgrenzung zu beispielsweise dem dysfunktionalen Tränensyndrom („trockenes Auge“), einer Expositionskeratopathie, einem Limbusstammzelldefekt, topischer Arzneimitteltoxizität oder Kontaktlinsenabusus notwendig ist [6]. Viele dieser Erkrankungen können die Hornhautsensibilität gleichermaßen beeinflussen oder als Komorbidität zu NK existieren. Die parallele Behandlung dieser assoziierten Oberflächenerkrankungen ist essentiell in Bezug auf die Verhinderung der Krankheitsprogression und das finale Behandlungsergebnis [2]. Speziell ein Limbusstammzelldefekt (LSZD), bei welchem ebenfalls korneale Vaskularisation oder Epitheldefekte auftreten, lässt sich mittels einer impressionszytologischen Untersuchung relativ klar von der NK abgrenzen. Trotz allem können die ursächlichen Erkrankungen des LSZD ebenfalls die sensorischen Hornhautnerven schädigen und somit ebenfalls NK auslösen [6]. Hauptmerkmal der NK ist die korneale Hypoästhesie oder Anästhesie, welche als Leitbefund bei der diagnostischen Abgrenzung dient [6; 1]. Insofern lassen okuläre Symptome wie Brennen, Fremdkörpergefühl oder Photophobie eher auf andere okuläre Oberflächenerkrankungen schließen [4]. Im Stadium 3 lassen sich infektiöse, immunologische und toxische Hornhautulzera in der Regel gut anhand einer deutlich ausgeprägten Entzündungsreaktion von neurotrophen Ulzera abgrenzen. Ergänzend sollten alle lokal verwendeten Augentropfen abgesetzt und eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt werden [1].

Prognose

Entscheidend für die Prognose der NK ist die Ursache der kornealen Hypoästhesie oder Anästhesie, dessen Schweregrad sowie die Assoziation mit anderen okularen Oberflächenerkrankungen wie Expositionskeratopathie, dysfunktionalem Tränensyndrom oder LSZD. Es lässt sich jedoch übergreifend feststellen, dass mit zunehmender Schwere der Hornhautsensibilitätsstörung die Wahrscheinlichkeit und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression in Richtung Hornhauterweichung, Perforation und anatomischer Verlust des Auges, und folglich permanentem Sehverlust, steigt [6; 10]. Dennoch ist eine spontane Verschlechterung der Erkrankung bis hin zu Stadium 3 (Hornhautulkus) auch bei Patienten ohne vollständige Hypoästhesie oder Komorbiditäten, wie z. B. bakterielle Sekundärinfektionen, und trotz frühzeitiger Therapie möglich [4]. Angaben zum zeitlichen Verlauf des Fortschreitens der Erkrankung finden sich in der Literatur nicht. Im Zusammenhang mit dem symptomlosen Charakter der Erkrankung wird die Bedeutung eines regelmäßigen Check-ups des Patienten deutlich [6]. Gleichzeitig ist eine Dauertherapie mit unkonservierten künstlichen Tränen zur Vorbeugung eines Zusammenbruches des Hornhautepithels unerlässlich [10]. Im Falle von neurotrophen Ulzera ist eine prompte Therapie nötig, um eine Perforation und in diesem Zusammenhang entstehende permanente visusmindernde

Folgeschäden zu vermeiden [4; 10]. Eine spezifische Behandlung für NK ist derzeit noch nicht vorhanden; der aktuelle Fokus liegt auf konservativen, symptomlindernden Therapien sowie der versuchten Eindämmung der Erkrankungsprogression [6; 15]. Elektive chirurgische Eingriffe, wie beispielsweise eine optische zentrale Keratoplastik, sollten gründlich abgewogen werden, da mit ihnen ein hohes postoperatives Risiko für PED, Ulzera bis zu Perforation einhergeht [6; 10]. Zusammengefasst stellt NK eine der schwierigsten, therapeutisch herausforderndsten okularen Erkrankungen dar, deren derzeitige Prognose aufgrund fehlender spezifischer Therapie schlecht ist [2].

Zielpopulation

Cenegermin wird für die Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen verwendet [16].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutische Möglichkeiten

Aufgrund der asymptomatischen Natur der Erkrankung ist neben der frühen Diagnose eine prompte, schweregradspezifische Behandlung essentiell, um die Progression der Hornhautschädigung und schlussendlich den Verlust des Auges zu verhindern. Es existiert derzeit keine spezifische Therapie zur kausalen Behandlung des neurotrophen Defizites der NK [2]. Gleichermäßen mangelt es derzeit an einer einheitlichen Therapieleitlinie, was sich auf die vielschichtige Ätiopathogenese der Erkrankung zurückführen lässt [4]. Alle bisher angewendeten Therapien wirken lediglich palliativ und zielen, je nach Stadium der NK, darauf ab, die Progression der Erkrankung aufzuhalten oder eine Hornhautperforation zu verhindern, indem sie mechanische Unterstützung leisten. Generell lässt sich zwischen nicht-invasiven/konservativen und invasiven/chirurgischen Behandlungsoptionen unterscheiden. Verschiedene Ansätze können auch sequentiell oder komplementär genutzt werden, konservative sollten jedoch die erste Wahl darstellen [6; 4].

In Stadium 1 liegt der Fokus der Behandlung auf der Unterstützung des Hornhautepithels sowie der Verhinderung des epithelialen Zusammenbruchs [4; 5]. Topische Medikamente, welche sich nachteilig auf die Integrität der Augenoberfläche auswirken können, sollten abgesetzt sowie assoziierte okuläre Oberflächenerkrankungen, welche die Prognose der NK verschlechtern, parallel behandelt werden. In diesem Zug sollten außerdem vorhandene Lidfehlstellungen korrigiert werden [6; 2]. Zusätzliche sollten systemische Neuroleptika-, Antidepressiva- und Antihistaminikatherapien hinsichtlich potentieller Nebeneffekte im Bereich der Innervation des 5. Hirnnervs untersucht und, wenn möglich, beendet werden [6; 10]. Die Gabe von konservierungsmittelfreien künstlichen Tränen wird zur Unterstützung in allen Stadien der NK als sinnvoll eingestuft, um die auftretenden Sicca-Symptomatik zu behandeln und den gestörten Tränenfilm zu substituieren [10]. Des Weiteren zeigten autologe Serumaugentropfen (ASED) in einer deskriptiven, longitudinalen, retrospektiven open-label Studien positive Effekte hinsichtlich der kornealen Heilung bei NK Stadium 1 und 2 Patienten [17]. In randomisiert kontrollierten Studien konnten die Wirksamkeit von ASED bisher nicht nachgewiesen werden. Bei den gezeigten Effekten handelt es sich wiederum nur um eine Behandlung der klinischen Symptome der NK, anstatt der pathogenen Ursache. Zudem ist die therapeutische Wirkweise der ASED noch nicht eindeutig geklärt, da die in Studien verwendeten Serumkonzentrationen stark variierten. Des Weiteren kommen nicht alle Patienten als (Eigen-) Blutspender in Frage. Unabhängig davon ist die Produktion und Abgabe von Serumaugentropfen aufwendig, mit vielen Regularien verbunden und dadurch in Deutschland

nicht sehr weit verbreitet [18]. Topische Steroide werden bei NK zur Behandlung von okularen Infektionen vorgeschlagen. Aufgrund eines steigenden Risikos für Hornhauterweichungen und Perforationen sollte ihr Einsatz jedoch mit großer Vorsicht erfolgen. Antibiotische Augentropfen werden hingegen in Stadium 2 und 3 zur Vorbeugung von Infektionen empfohlen [2].

Liegt bereits ein PED vor (Stadium 2), sollte eine Behandlung auf die Verhinderung der Entwicklung einer Hornhautulzeration, die epitheliale Heilung und die Vermeidung eines wiederholten epithelialen Zusammenbruchs abzielen [5]. Zusätzlich zu den für Stadium 1 aufgeführten Schritten ist ein regelmäßiges Monitoring des Patienten wichtig, um ein aufgrund der Symptomlosigkeit unbemerktes Fortschreiten der Erkrankung bis hin zu einer Perforation zu verhindern. Zusätzliche können therapeutische Kontaktlinsen zur Befeuchtung des Auges sowie zum Schutz des Hornhautepithels verwendet werden. Allerdings geht mit diesen ein erhöhtes Risiko einer Sekundärinfektion einher [6; 10].

Im Falle von refraktären PED und Hornhautulzerationen (Stadium 3), welche nicht auf die genannten konservativen Therapieansätze ansprechen, liegt der Fokus darauf, Hornhautverdünnungen und Perforationen vorzubeugen [5]. Dies wird häufig durch chirurgische Interventionen erreicht, wobei die sogenannte temporäre oder permanente Tarsorrhaphie, ein partielles oder vollständiges dauerhaftes oder zeitweises Zunähen des Augenlides, die einfachste und am weitesten verbreitete Methode darstellt [6]. Als problematisch erweist sich in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass der Fortschritt der Heilung unter der Naht nicht fortwährend beobachtet werden kann. Eine frühzeitige Öffnung der Tarsorrhaphie ist zudem mit einem hohen Rückfallrisiko für einen PED assoziiert [10]. Ein permanenter Verschluss des Auges kann somit indiziert sein. Gleichzeitig geht das Zunähen des Auges mit einem schlechten kosmetischen Ergebnis sowie einem (zeitweisen oder dauerhaften) Visusverlust auf dem entsprechenden Auge einher [6; 2; 10]. In einer Studie von Cosar et al. (2001) wurde im Falle von neurotrophen Ulzera bei 36 % der Verschluss temporär und bei 64 % permanent vorgenommen [19]. Die Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit der Tarsorrhaphie bei NK auf Basis der Studienlage ist unzureichend [6; 2; 10].

Ein ähnlicher Effekt eines „natürlichen Verbandes“ lässt sich mit Hilfe einer Botulinuminjektion (Botox[®]) in das obere Augenlid erzeugen, wobei künstlich eine temporäre Ptosis herbeigeführt wird, das Augenlid sich über dem PED schließt und dieser darunter heilen kann [2; 10]. Dieser Eingriff geht jedoch ebenfalls mit kosmetischen Nachteilen und zeitweiser Visusminderung bzw. -verlust einher [5].

Im Falle einer refraktären PED kann eine Amnionmembrantransplantation (AMT) zur Abdeckung und Unterstützung der kornealen Epithelheilung, der Reduzierung der Vaskularisation sowie okulärer Oberflächeninfektionen durchgeführt werden [4]. Wenngleich Aifa et al. (2012) diese Methode für Stadium 3 NK als „Goldstandard“ beschreiben [20], sollte sie aufgrund ihres invasiven Charakters und potentiellen Komplikationen nur bei refraktären Fällen in Betracht gezogen werden, bei welchen alle nicht-invasiven Methoden versagt haben [21-23]. In einer Studie von Uhlig et al. (2015) kam es zudem bei rund 50 % der Patienten mit Hornhaut Ulzera nach einer AMT zu einem Rückfall [24].

Bei schweren Fällen der NK mit drohender Hornhautperforation findet die sogenannte Bindehautabdeckung Anwendung (engl. conjunctival flap). Hierbei wird der PED oder die Perforation mit einem Teil der Bindehaut abgedeckt und vernäht, um die okuläre Integrität zu erhalten und sowohl metabolische als auch mechanische Unterstützung zu leisten [4]. Es handelt sich hierbei jedoch um die Ultima Ratio bei nicht anders zu beherrschenden Hornhauterweichungen, da die Methode, obgleich sie für den anatomischen Erhalt des Auges sorgt, zu einem schlechten kosmetischen Ergebnis sowie vollständigem, dauerhaften Sehverlust führt [4; 10].

Im Falle von Hornhautperforationen mit weniger als 3 mm Durchmesser kann deren Verschluss mit Hilfe von Cyanacrylatkleber und anschließendem Einsatz einer Verbandslinse erfolgen [10]. Bei größeren Perforationen wird eine Hornhauttransplantation (Keratoplastik) nötig, wobei die Erfolgsrate aufgrund mangelnder topischer Unterstützung, folglich schlechter Wundheilung und erhöhtem Rezidivrisiko eines PED, negativ einzuschätzen ist [6; 4].

Wenngleich Einigkeit besteht, dass eine Therapie differenziert nach Schweregrad (Stadium) der NK erfolgen sollte, finden aufgrund fehlender Therapieleitlinien oder spezifischer Ansätze vielfältige Behandlungsmethoden stadienübergreifend Anwendung. Eine Therapie der neurotrophen Ursache von NK ist aktuell nicht vorhanden. Derzeitig verwendete Therapien führen bislang zu keiner Heilung der NK. Zudem sind viele der Therapieoptionen, insbesondere invasive Verfahren, mit unerwünschten Nebeneffekten (z. B. temporärem oder dauerhaftem Visusverlust oder kosmetischen Einbußen) verbunden. Derzeit liegt der Fokus primär auf der kurzzeitigen Verbesserung durch Behandlung der Symptome als auf der Wiederherstellung der kornealen Sensitivität [4]. 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 Nervenwachstumsfaktoren (NGF), zu denen auch Cenegermin zählt, eine vielversprechende Therapie dar. 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 [6; 25; 10]. Gleichzeitig beeinflusst NGF die Funktion, Regeneration und das Überleben der sensorischen Nerven [6; 2]. Folglich kann NGF zur Wiederherstellung der epithelialen Integrität und der Hornhautsensitivität beitragen [6]. Studien zeigen, dass die Hornhautsensibilität auch nach der Behandlung mit NGF bestehen bleibt, was wiederum auf eine Wiederherstellung der sensiblen Innervation der Hornhaut schließen lässt [25]. Insofern würde Cenegermin die derzeitige Versorgungslücke einer spezifischen Therapie für NK abdecken, welche auf die Behebung des neurotrophen Defizites und somit die Ursache der NK abzielt, die Hornhautsensibilität wiederherstellt und gleichzeitig die Sehkraft erhält.

Folgen der Erkrankung für den Patienten und das Gesundheitssystem

Da die Erkrankung nicht selten symptomlos auftritt, ist die Definition von patientenrelevanten Folgen problematisch. Jedoch lässt sich eine unvollständige epitheliale Heilung als Surrogat für den anatomischen Verlust des Auges sehen, da bei Nicht-Behandlung ein PED leicht zu einer Hornhauterweichung oder Perforation fortschreiten und somit zum anatomischen Verlust des

Auges führen kann. Typischerweise tritt NK unilateral auf [6]. Eine unilateral reduzierte Sehschärfe kann folglich durch verschiedene Ursachen auftreten. Einerseits durch eine ausbleibende Behandlung, welche zu einem PED oder Hornhautulkus führt, wobei die Lage des Defektes oder Ulkus entscheidend ist für die Minderung der Sehschärfe und nicht die Schwere der NK [8]. Andererseits können, auch bei erfolgter Therapie und Erhalt des betroffenen Auges, durchgeführte chirurgische Eingriffe wie z. B. Tarsorrhaphie zu einer zeitweisen oder permanenten Sehminderung führen [2]. Studien zufolge führt bereits ein einseitiger permanenter oder auch zeitweiser Visusverlust zu einer signifikanten Reduktion des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten [26]. Zudem berichten Vu et al. (2005) [27] von einem Zusammenhang zwischen unilateralem Visusverlust und Aspekten bezüglich Sicherheit und selbstständiger Alltagsbewältigung. Einseitig blinde Patienten sind signifikant häufiger von Stürzen außerhalb ihres gewohnten Umfeldes betroffen, benötigen öfter Hilfe bei der Erledigung häuslicher Arbeiten und sind damit abhängiger von anderen Menschen [27]. Diese Ergebnisse unterstützen die Schlussfolgerung von Chia et al. (2003) [26], wonach eine moderate bis schwere Sehkraftminderung, verursacht durch Augenerkrankungen, einen messbar negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten hat. Eine weitere Studie belegt, dass hinsichtlich der Lebensqualität der Nutzwert von Patienten mit guter Sehkraft auf einem Auge signifikant reduziert war (0,89) gegenüber Patienten mit guter Sehkraft auf beiden Augen (0,97) [28]. Es wird deutlich, dass eine prompte Behandlung der NK essentiell ist, um die fatalen Folgen, welcher der Verlust eines Auges und der Sehkraft hinsichtlich der Lebensqualität eines Patienten bedeuten kann, zu vermeiden.

Gleichermaßen führt die Erkrankung für den Patienten zu einer hohen zeitlichen Belastung, da sie aufgrund des asymptomatischen Verlaufes eines regelmäßigen Check-ups und konsequente Follow-ups bedarf [6]. Hierbei sollten Patienten mit Stadium 1 alle 3 – 7 Tage, Patienten mit Stadium 2 alle 1 – 2 Tage, bzw. nach Besserung alle 3 – 5 Tage, und Patienten mit Stadium 3 täglich untersucht werden, da die Progression der Erkrankung sehr schnell erfolgen kann [5]. Da es derzeit noch keine spezifische Therapie für NK gibt, welche die Hornhautsensibilität wiederherstellt, handelt es sich bei der Behandlung von Stadium 2 und 3 NK aktuell um eine wiederkehrende Therapie mit verfügbaren Methoden (z. B. Tarsorrhaphie), da das Rückfallrisiko hoch ist. Neben der Belastung für den Patienten führt dieses dauerhafte Monitoring (und gegeben falls Behandlung) auch für das Gesundheitssystem zu erhöhten finanziellen Belastungen.

Zusammenfassend sind die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten für NK unzureichend, sowohl aufgrund ihrer uneinheitlichen Anwendung als auch aufgrund ihrer unerwünschten Nebeneffekte und des verbleibenden dauerhaften Risikos eines Rezidivs und des Verlusts des Auges. Alle vorhandenen Therapieoptionen zielen lediglich auf die Linderung der Symptome bzw. die kurzzeitige Heilung epithelialer Defekte ab, nicht jedoch auf die Heilung der NK selber [15]. Hinsichtlich dieser aktuell schwierigen Therapielage sowie der bedingt durch ausbleibende oder unsachgemäße Behandlung potentiell dramatischen Folgen für den Patienten wird die Relevanz einer spezifischen kausalen Therapie zur Heilung von NK deutlich. Dieser Bedarf wird mit Cenegermin gedeckt, da es die Funktion, Regeneration und das Überleben der sensorischen Nerven und somit die ursächlich bei der NK gestörte trophische Versorgung der

Hornhaut fördert. Auf diese Weise trägt Cenegermin zur Wiederherstellung der epithelialen Integrität und der Hornhautsensibilität bei.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es wurde für die letzten 5 Jahre (2012 – 2016) eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung epidemiologischer Kenngrößen durchgeführt. In dieser konnten keine Primärerhebungen zur Inzidenz und Prävalenz von NK in Deutschland identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde auf eine mittels Handsuche identifizierte Veröffentlichung aus dem Jahr 2014 von Lambiase & Sacchetti [2] zurückgegriffen.

Prävalenz der NK

Aufgrund der heterogenen Ätiopathogenese von NK sind exakte Prävalenz- und Inzidenzraten schwer zu ermitteln. Orphanet (Stand: 01/2017) führt NK als seltene Erkrankung auf, gibt jedoch in diesem Fall keine Zahlen für die entsprechenden Werte an [29], was sich mit der mangelnden Datenlage in der Literatur deckt. Aufgrund dieser Tatsache kann die Prävalenz von NK lediglich anhand von Prävalenzzahlen von prädisponierenden oder begleitenden Erkrankungen abgeschätzt werden.

Sacchetti & Lambiase (2014) beziehen hierbei die häufigsten mit NK assoziierten Erkrankungen, nämlich Herpes Simplex Keratitis, Herpes Zoster Keratitis und chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit Trigeminusneuralgie, ein [2].

Es wird angenommen, dass NK bei ca. 6 % der Herpes Simplex Keratitis Fälle auftritt [2], welche selber eine Prävalenz von 149/100.000 [30] aufweisen. Dies entspricht einer berechneten Prävalenz von 8,94 pro 100.000 für Herpes Simplex Keratitis assoziierte NK. Im Zusammenhang mit Herpes Zoster Keratitis entwickeln ca. 12,8 % eine NK [2], wobei für die Erkrankung selber eine Prävalenz von 26/10.000 berichtet wird [31]. Hieraus ergibt sich für Herpes Zoster Keratitis bedingte NK eine Prävalenz von 3,328 pro 10.000. Insgesamt errechnet sich aus diesen beiden Zahlen eine Prävalenz von 1,22/10.000 für Herpes Keratitis assoziierte NK [2].

Für Trigeminusneuralgie wird eine Prävalenz von 1,5 pro 10.000 angegeben. Es wird angenommen, dass ca. 2,8 % der Patienten, die sich im Zusammenhang mit

Trigeminusneuralgie einem operativen Eingriff unterziehen, eine NK entwickeln. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,02/10.000 [32].

Weitere Ursachen von NK wie Diabetes mellitus, Multiple Sklerose oder kongenitale Erkrankungen wurden nicht in die Berechnung einbezogen, da in der Literatur keine Angaben vorliegen, wie viele dieser Patienten eine NK entwickeln. Auf Grundlage der berücksichtigten Erkrankungen wird die Prävalenz von NK auf unter 1,6/10.000 geschätzt [2]. Eine Unterscheidung nach Geschlecht oder Alter erfolgt nicht. Bei der Quelle handelt es sich jedoch um keine Primärerhebung. Aufgrund mangelnder Information hinsichtlich der Erhebungsmethode ist die Schätzung der Prävalenz mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, welcher mit der Berechnung einer Spanne von +/- 10 % Rechnung getragen wird.

Auf dieser Basis ergibt sich eine Prävalenzspanne für alle Stadien von NK von 1,44 – 1,76/10.000. Cenegermin ist zugelassen für die Behandlung von moderater (Stadium 2) und schwerer (Stadium 3) NK bei Erwachsenen. Klinischen Experten zufolge macht der Anteil dieser Patienten circa 20 – 30 % der NK-Patientenpopulation aus [33]. Auf Basis der ermittelten Prävalenzspanne ergibt sich für die relevante Patientenpopulation eine Prävalenz zwischen 0,29 und 0,53 pro 10.000 Personen.

Inzidenz der NK

Für die Inzidenz der NK ließen sich weder mittels der durchgeführten systematischen Literaturrecherche noch durch Handsuche Schätzungen für Deutschland identifizieren. Da zudem kein eindeutiger mittlerer Erkrankungsbeginn ermittelt werden konnte, war die Berechnung der Inzidenz auf dieser Basis ebenfalls nicht möglich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Anhand der Literatur konnten keine Hinweise auf einen Anstieg der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre identifiziert werden. Insofern ergibt sich eine Änderung lediglich aufgrund der Entwicklung der Bevölkerungszahlen. Der Berechnung wurde die 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde gelegt, wobei hier die Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“ genutzt wurde [34]. Eine Bevölkerungsvorausberechnung auf Basis der erwachsenen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) liegt nicht vor. Insofern wurde der bereits verwendete, auf Basis der aktuellsten Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2015 berechnete Anteil Erwachsener von 84,4 % (absolut 69.395.684 Personen) angewendet [34]. Dieser Anteil wird auf die 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes übertragen (Tabelle 3-4), woraus sich folgende Prävalenzen für die kommenden fünf Jahre ergeben.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Prävalenz Stadium 2 & 3 NK (min./max. pro 10.000) ¹	0,29 – 0,53	0,29 – 0,53	0,29 – 0,53	0,29 – 0,53	0,29 – 0,53	0,29 – 0,53
Bevölkerung in Deutschland gesamt ²	81.757.00	81.879.000	81.945.000	81.953.000	81.902.000	81.841.000
Bevölkerung in Deutschland ≥ 18 Jahre ³	69.042.114	69.145.140	69.200.876	69.207.632	69.164.563	69.113.050
Erwachsene Patienten in Deutschland mit Stadium 2 und 3 NK (min./max.) ⁴	1.988 – 3.645	1.991 – 3.651	1.993 – 3.654	1.993 – 3.654	1.992 – 3.652	1.990 – 3.649
Quellen: ¹ Sacchetti & Lambiase, 2014 [2] ² Statistisches Bundesamt, 2013 [35] ³ Berechneter Wert auf Basis von Statistisches Bundesamt, 2016 [34]; 84,4 % der Gesamtbevölkerung ⁴ Berechnung beruht auf nicht gerundeten Zahlen						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cenegermin (OXERVATE®)	Untere Grenze: 1.999 Obere Grenze: 3.664	Untere Grenze: 1.730 Obere Grenze: 3.171

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Schritt 1 (Erwachsene Patienten mit NK in der Zielpopulation)

Die Angabe der Prävalenz von NK ergibt sich aus Sacchetti & Lambiase (2014) [2] unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von +/- 10 %. Die entsprechende Spanne beträgt 1,44 – 1,76/10.000. Weiterhin wurden Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand 2015 zugrunde gelegt, wonach am Jahresende 82.175.684 Personen in Deutschland gezählt wurden [36]. Da Cenegermin jedoch nur für die Behandlung von Erwachsenen zugelassen ist, wurde deren Anteil an der Gesamtbevölkerung auch anhand der Altersverteilung der Bevölkerung im Jahr 2015 bestimmt: Hierbei machten die über 18-jährigen

einen Anteil von 84,4 % (absolut 69.395.684 Personen) aus [34]. Auf dieser Basis ergibt sich für die deutsche erwachsene Bevölkerung im Jahr 2015 für NK eine Prävalenz von **9.993 bis 12.214** Patienten.

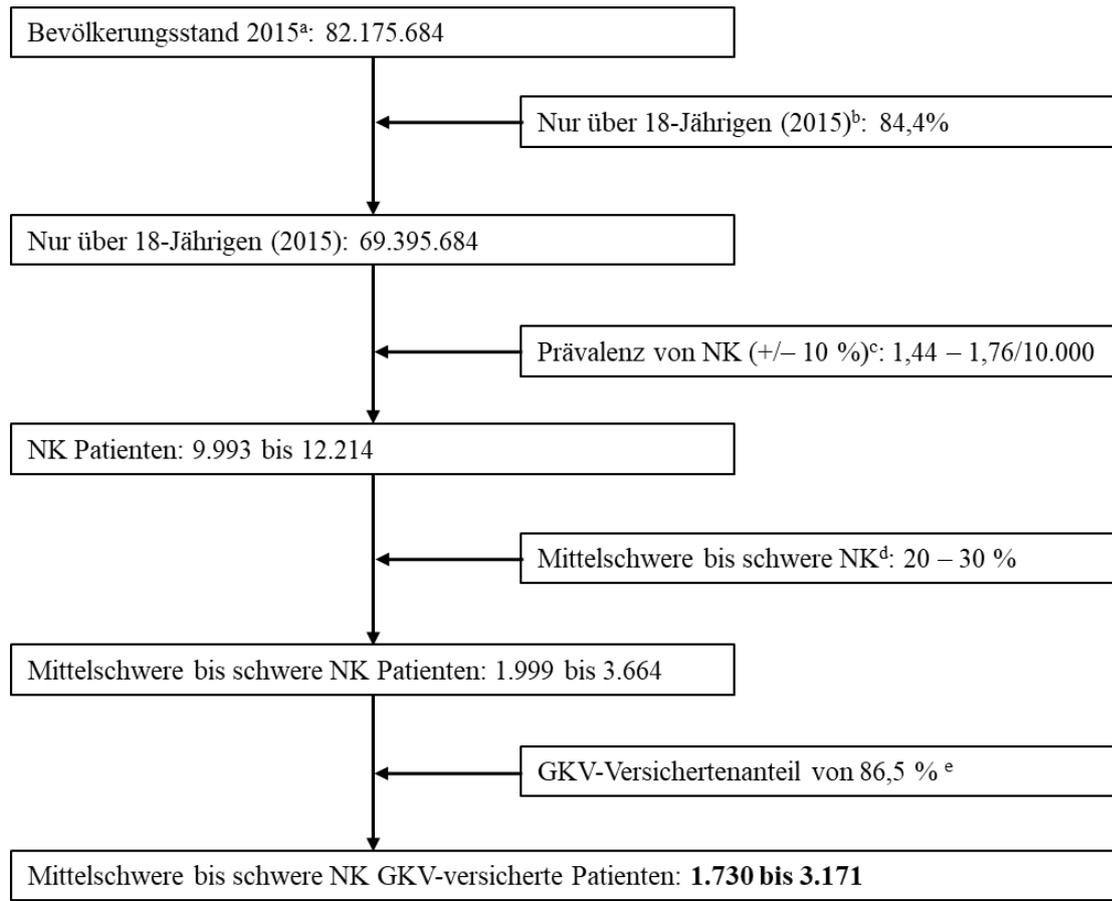
Schritt 2 (Erwachsene Patienten mit NK Stadium 2 und 3 in der Zielpopulation)

Cenegermin ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer NK. Deren Anteil an der Gesamtheit aller NK-Fälle in Deutschland wird von klinischen Experten auf circa 20 – 30 % geschätzt [33]. Insofern ergibt sich eine Prävalenzspanne von 0,29 – 0,53 pro 10.000. Angewendet auf die in Schritt 1 hergeleitete erwachsene Patientenpopulation ergeben sich für Deutschland **1.999 bis 3.664** Patienten mit mittelschwerer bis schwerer NK.

Schritt 3 (Erwachsene Patienten mit NK Stadium 2 und 3 in der GKV-Population)

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte anhand des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Im Jahr 2015 waren insgesamt 71.122.333 Personen in Deutschland gesetzlich krankenversichert [37]. Zum 31.12.2015 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland 82.175.684 [36]. Auf dieser Basis ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil von 86,5 % an der deutschen Gesamtbevölkerung. Berücksichtigt man weiterhin den in Schritt 2 hergeleiteten Anteil erwachsener Patienten, ergibt sich eine Zielpopulation von **1.730 bis 3.171** GKV-versicherten Patienten mit Stadium 2 und 3 NK in Deutschland.

Eine Zusammenfassung der Herleitung stellt Abbildung 3-3 dar.



Quellen: a [36], b [34], c [2], d [33], e [36; 37]

Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cenegermin (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	beträchtlich	Untere Grenze: 1.730 Obere Grenze: 3.171

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Als Ausmaß des Zusatznutzens für die Zielpopulation wird „beträchtlich“ beansprucht. Eine detaillierte Herleitung erfolgt in Modul 4.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank ergab ein Ergebnis von insgesamt 620 möglichen Publikationen. Die weitere Selektion der Treffer erfolgte anhand der in Tabelle 3-7 genannten Ausschlusskriterien. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte sich die

Anzahl der Treffer auf sechs. Diese sechs verbliebenen Ergebnisse wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Im Volltext gesichtete Quellen zur Prävalenz der neurotrophen Keratitis

Quelle	Ausschlussgrund ¹
Bansal et al. 2014 [38]	A2
Collier et al. 2014 [39]	A3
Galvis et al. 2015 [40]	A1
Galvis et al. 2013 [41]	A3/A1
Khater et al. 2014 [42]	A1
Yanai et al. 2015 [43]	A3
¹ <u>Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen:</u>	
A1	Fokus auf eine andere Indikation als neurotrophe Keratitis
A2	Minimum von 20 Erkrankten ist nicht erreicht
A3	Treffer ist keine epidemiologische Studie
A4	Verwendete Diagnosestandards sind nicht mit Deutschland vergleichbar
A5	Treffer bildet die Zielpopulation nicht oder nur teilweise ab (z. B. nur Kinder und Jugendliche)
A6	keine dossierrelevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz

Insgesamt konnte keine Veröffentlichungen in die Analyse einbezogen werden. Abbildung 3-4 gibt in einem Flussdiagramm den Prozess der Filterung für die Ergebnisse der systematischen Recherche wieder.

Tabelle 3-8: Suchstrategie zur systematischen Literaturrecherche für Epidemiologie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	27.09.2017	
Zeitsegment	Publiziert in den letzten 5 Jahren	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Keratitis[Mesh]	19358
#2	Keratitis[tiab] OR keratopath*[tiab]	15891
#3	corneal[Title/Abstract] AND ((epithelial[Title/Abstract] AND defect*[Title/Abstract]) OR ulcer*[Title/Abstract])	5766
#4	"Keratitis neuroparalytica"[tiab] OR "Keratitis neuro-paralytica" [tiab]	10
#5	"Neurotrophic Keratitis" [tiab]	111
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	28105
#7	(((((Epidemiology[Mesh]) OR epidemiolog*[tiab]) OR prevalen*[tiab]) OR inciden*[tiab]) OR regist*[tiab]) OR cohort-stud*[tiab])	1845905
#8	#6 AND #7	2454
#9	#8 published in the last 5 years	620
Treffer ohne Duplikate (2)		618

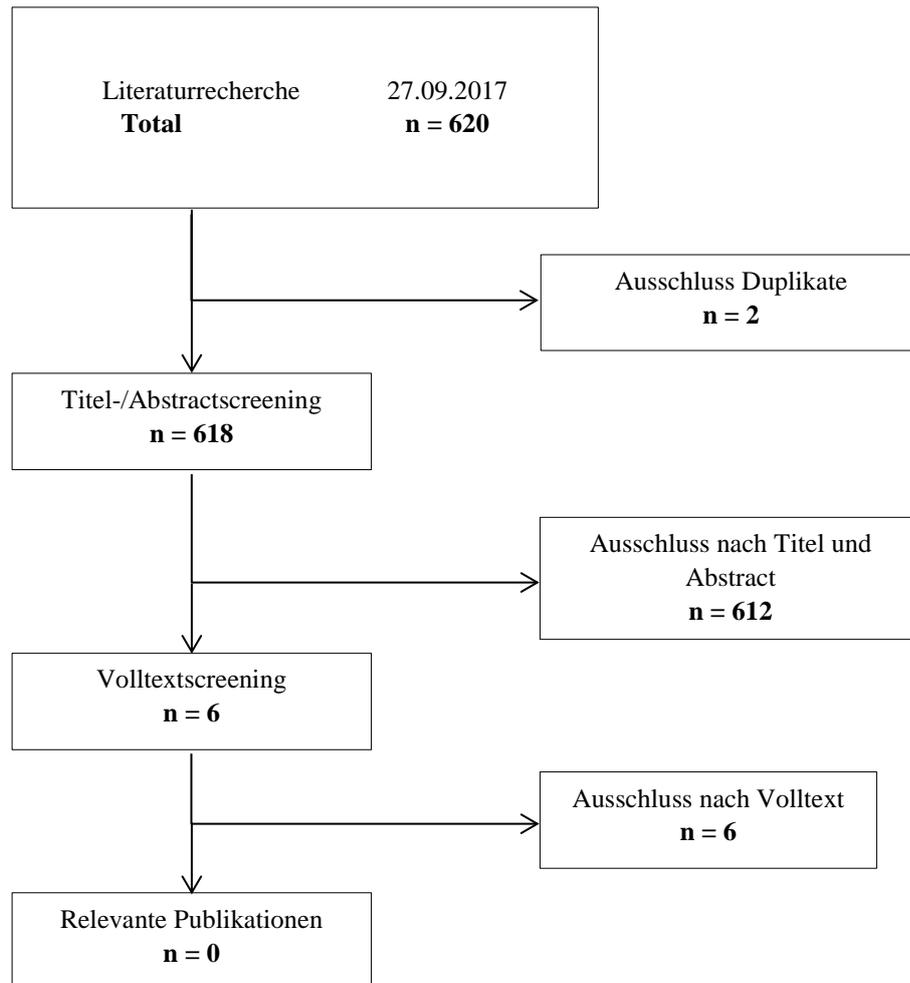


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Cursiefen, C., Seitz, B. & Kruse, F. 2005. Neurotrophe Keratopathie. *Der Ophthalmologe*, 102, 7-14.
2. Sacchetti, M. & Lambiase, A. 2014. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical Ophthalmology*, 8, 571-9.
3. Müller, L., Marfurt, C., Kruse, F. & Tervo, T. 2003. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research*, 76, 521-42.
4. Mantelli, F., Nardella, C., Tiberi, E., Sacchetti, M., Bruscolini, A. & Lambiase, A. 2015. Congenital corneal anesthesia and neurotrophic keratitis: diagnosis and management. *BioMed research international*, 2015.
5. Semeraro, F., Forbice, E., Romano, V., Angi, M., Romano, M., Filippelli, M., Di Iorio, R. & Costagliola, C. 2014. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica*, 231, 191-7.
6. Bonini, S., Rama, P., Olzi, D. & Lambiase, A. 2003. Neurotrophic keratitis. *Eye*, 17, 989-95.
7. Okada, Y., Reinach, P., Kitano, A., Shirai, K., Kao, W. & Saika, S. 2010. Neurotrophic keratopathy; its pathophysiology and treatment. *Histology and histopathology*, 25, 771-80.
8. Pushker, N., Dada, T., Vajpayee, R., Gupta, V., Aggrawal, T. & Titiyal, J. 2001. Neurotrophic keratopathy. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 27, 100-7.
9. Dundas, M., Walker, A. & Woods, R. L. 2001. Clinical grading of corneal staining of non-contact lens wearers. *Ophthalmic & physiological optics : the journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, 21, 30-5.
10. Seitz, B., Grüterich, M., Cursiefen, C. & Kruse, F. 2005. Konservative und chirurgische Therapie der neurotrophen Keratopathie. *Der Ophthalmologe*, 102, 15-26.
11. Mackie, I. 1995. *Neuroparalytic keratitis*, Saunders: Philadelphia.
12. Geerling, G. & Hartwig, D. 2006. Autologous serum eyedrops for ocular surface disorders. *Cornea and External Eye Disease*. Springer.
13. McCulley, J., Horowitz, B., Hussein, Z. & Horowitz, M. 1993. Topical fibronectin therapy of persistent corneal epithelial defects. Fibronectin Study Group. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 91, 367.

14. Tuli, S., Schultz, G. & Downer, D. 2007. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *The ocular surface*, 5, 23-39.
15. Mastropasqua, L., Massaro-Giordano, G., Nubile, M. & Sacchetti, M. 2016. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. *Journal of cellular physiology*, 232, 717-24.
16. Dompé farmaceutici S.p.A. 2017. Fachinformation OXERVATE® Stand: Juli 2017.
17. Guadilla, A. M., Balado, P., Baeza, A. & Merino, M. 2013. Effectiveness of topical autologous serum treatment in neurotrophic keratopathy. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 88, 302-6.
18. Kasper, K., Godenschweger, L., Hartwig, D., Unterlauff, J., Seitz, B. & Geerling, G. 2008. Zum Stand der Anwendung von Eigenserum-Augentropfen in Deutschland. *Der Ophthalmologe*, 105, 644-9.
19. Cosar, C. B., Cohen, E. J., Rapuano, C. J., Maus, M., Penne, R. P., Flanagan, J. C. & Laibson, P. R. 2001. Tarsorrhaphy: Clinical Experience From a Cornea Practice. *Cornea*, 20, 787-91.
20. Aifa, A., Gueudry, J., Portmann, A., Delcampe, A. & Muraine, M. 2012. Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Investigative ophthalmology & visual science*, 53, 8181-5.
21. Chen, H.-J., Pires, R. T. & Tseng, S. C. 2000. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *British Journal of Ophthalmology*, 84, 826-33.
22. Khokhar, S., Natung, T., Sony, P., Sharma, N., Agarwal, N. & Vajpayee, R. B. 2005. Amniotic membrane transplantation in refractory neurotrophic corneal ulcers: a randomized, controlled clinical trial. *Cornea*, 24, 654-60.
23. Prabhasawat, P., Tesavibul, N. & Komolsuradej, W. 2001. Single and multilayer amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defect with and without stromal thinning and perforation. *The British journal of ophthalmology*, 85, 1455-63.
24. Uhlig, C. E., Frings, C., Rohloff, N., Harmsen-Aasman, C., Schmitz, R., Kiesel, L., Eter, N., Busse, H. & Alex, A. F. 2015. Long-term efficacy of glycerine-processed amniotic membrane transplantation in patients with corneal ulcer. *Acta ophthalmologica*, 93, e481-e7.
25. Lambiase, A., Rama, P., Bonini, S., Caprioglio, G. & Aloe, L. 1998. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *The New England journal of medicine*, 338, 1174-80.
26. Chia, E., Mitchell, P., Rochtchina, E., Foran, S. & Wang, J. 2003. Unilateral visual impairment and health related quality of life: the Blue Mountains Eye Study. *The British journal of ophthalmology*, 87, 392-5.

27. Vu, H., Keeffe, J., McCarty, C. & Taylor, H. 2005. Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. *The British journal of ophthalmology*, 89, 360-3.
28. Brown, M., Brown, G., Sharma, S., Busbee, B. & Brown, H. 2001. Quality of life associated with unilateral and bilateral good vision. *Ophthalmology*, 108, 643-7; discussion 7-8.
29. Orphanet 2016. *Neurotrophe Keratopathie, ORPHA:137596* [Online]. Verfügbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=16681&MISSING%20CONTENT=Neurotrophic-keratopathy&title=Neurotrophic-keratopathy&search=Disease_Search_Simple [Zugriff am 27.02.2016].
30. Labetoulle, M., Auquier, P., Conrad, H., Crochard, A., Daniloski, M., Bouee, S., El Hasnaoui, A. & Colin, J. 2005. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology*, 112, 888-95.
31. Dworkin, R., Johnson, R., Breuer, J., Gnann, J., Levin, M., Backonja, M., Betts, R., Gershon, A., Haanpaa, M., McKendrick, M., Nurmikko, T., Oaklander, A., Oxman, M., Pavan-Langston, D., Petersen, K., Rowbotham, M., Schmader, K., Stacey, B., Tying, S., van Wijck, A., Wallace, M., Wassilew, S. & Whitley, R. 2007. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44 Suppl 1, S1-26.
32. Bhatti, M. & Patel, R. 2005. Neuro-ophthalmic considerations in trigeminal neuralgia and its surgical treatment. *Current opinion in ophthalmology*, 16, 334-40.
33. Messmer, E., Geerling, G. & Cursiefen, C. 2017. Datenlage zur Epidemiologie der neurotrophen Keratopathie.
34. Statistisches Bundesamt 2016. Tabelle 0.14: Bevölkerung in Deutschland nach Alter und Geschlecht.
35. Statistisches Bundesamt 2013. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung* [Online]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=668698790435650BA95F27AE093034D7.tomcat_GO_1_1?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1486047471573&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf [Zugriff am 27.02.2017].
36. Statistisches Bundesamt 2017. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am 14.08.2017].

37. Bundesministerium für Gesundheit 2015. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2015.
38. Bansal, S., Myneni, A., Mu, L., Myers, B. & Patel, S. 2014. Corneal sensitivity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cornea*, 33, 703-6.
39. Collier, S., Gronostaj, M., MacGurn, A., Cope, J., Awsumb, K., Yoder, J. & Beach, M. 2014. Estimated burden of keratitis--United States, 2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63, 1027-30.
40. Galvis, V., Tello, A., Jaramillo, L., Paredes, D. & Camacho, P. 2015. Prevalence of Punctate Keratopathy of West Indians in a Colombian Referral Center and a New Name Proposed: Rice s Keratopathy. *The open ophthalmology journal*, 9, 12-6.
41. Galvis, V., Tello, A., Revelo, M. & Carreno, N. 2013. Herpes simplex virus keratitis: epidemiological observations. *Survey of ophthalmology*, 58, 286-7.
42. Khater, M., Shehab, N. & El-Badry, A. 2014. Comparison of mycotic keratitis with nonmycotic keratitis: an epidemiological study. *Journal of ophthalmology*, 2014, 254302.
43. Yanai, R., Nishida, T., Chikama, T., Morishige, N., Yamada, N. & Sonoda, K. 2015. Potential New Modes of Treatment of Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*, 34 Suppl 11, S121-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cenergermin (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	6 x täglich 1 Tropfen über 8 Wochen	1	56
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung für Erwachsene 6-mal täglich einen Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges im Abstand von zwei Stunden innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden, beginnend am Morgen. Die Behandlung sollte über acht Wochen (oder 56 Behandlungstage) erfolgen. Sollte eine Anwendung vergessen werden, wird die Behandlung zum nächsten Zeitpunkt gemäß Dosierungsempfehlung fortgesetzt. Patienten sollten bei der Anwendung nicht mehr als einen Tropfen pro betroffenem Auge verwenden [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cenegermín (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	6 x täglich 1 Tropfen über 8 Wochen	56
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cenegermin (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	56	6 x täglich 1 Tropfen	6 Tropfen * 7 Tage * 8 Wochen = 336 Tropfen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Cenegermin lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der Fachinformation angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Die Dosierung von Cenegermin beträgt 6-mal täglich einen Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges im Abstand von zwei Stunden innerhalb eines Zeitraumes von 12 Stunden, beginnend am Morgen. Die Behandlung sollte über acht Wochen (oder 56 Behandlungstage) erfolgen [1]. Pro Woche ergeben sich somit $6 * 7 = 42$ Tropfen und über die gesamte Behandlungsdauer pro Jahr $42 * 8 = 336$ Tropfen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cenegermín (OXERVATE®)	2.824,71 €	2.664,89 € [1,77 €*; 158,05 €**]

*Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt), ** Rabatt nach § 130a SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels geben den Stand wieder, der zum 15.11.2017 in der Lauer Taxe gemeldet sein wird. Die Berechnung der für die GKV entstehenden Kosten erfolgte auf Basis des Apothekenverkaufspreises (AVP) abzüglich des fixen Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Absatz 1) sowie des Rabattes des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V, Absatz 1a). Der AVP für eine Packung OXERVATE® (entsprechend 1 Woche Therapie) beträgt 2.824,71 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entstehen für die GKV Kosten in Höhe von 2.664,89 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cenegerm (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	Keine	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Behandlung mit Cenegermin fallen gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Behandlung mit Cenegermin fallen gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cenegermin (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	Keine	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Cenegermin (OXERVATE®)	OXERVATE® wird zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen angewendet.	21.319,12 €	36.882.077,60 €– 67.602.929,52 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

OXERVATE® wird als Wochenpackung vertrieben. Wie in Tabelle 3-9 beschrieben, erfolgt die Therapie mit Cenegermin über einen Zeitraum von einmalig 8 Wochen pro Jahr, sodass jährlich acht Packungen für die Behandlung der NK benötigt. Es ergeben sich Jahrestherapiekosten von $8 * 2.664,89 \text{ €} = 21.319,12 \text{ €}$ pro Patient. Bei einer Zielpopulation von 1.730 – 3.171 Patienten berechnen sich $36.882.077,60 \text{ €} - 67.602.929,52 \text{ €}$ Jahrestherapiekosten insgesamt zulasten der GKV.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

OXERVATE® stellt das erste auf den Markt verfügbare Arzneimittel mit einer Zulassung in der Therapie der mittelschweren bis schweren neurotrophen Keratitis bei Erwachsenen dar. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Cenegermin erhalten, nur geschätzt werden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Cenegermin beträgt zwischen 1.730 und 3.171 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4). Es stehen keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung, so dass eine Behandlung mit Cenegermin grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich ist, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist Cenegermin bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert [1]. Hierzu zählen:

- Trehalose-Dihydrat
- Mannitol
- Dinatriumhydrogenphosphat
- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Hypromellose
- Macrogol 6000
- L-Methionin
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure
- Natriumhydroxid
- Stickstoff

Belastbare Aussagen, wie viele Patienten von den Kontraindikationen betroffen sind, lassen sich nicht angeben. Daher sind keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile für Cenegermin abschätzbar.

Therapieabbrüche

Wie die klinische Phase I/II-Studie NGF0212 zeigte, führte eine Therapie mit Cenegermin (20 µg/ml) zu keinen Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (UEs) (0 %) in der Phase I. Die Abbruchrate aufgrund von UEs betrug in der Phase II 17,3 % (9 von 52) im Vergleich zu Placebo mit einer Abbruchrate von 7,7 % (4 von 52). Die Abbruchrate aufgrund UEs betrug in der Studie NGF0214 im Interventionsarm 13,0 % (3 von 23) und im Kontrollarm 4,0 % (1 von 24). Der Einfluss von Therapieabbrüchen auf die Versorgungsanteile ist in diesem Zusammenhang als gering einzuschätzen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Cenegermin wird voraussichtlich überwiegend im ambulanten Bereich angewendet. Eine Unterscheidung in ambulanten und stationären Bereich erscheint vor diesem Hintergrund nicht notwendig.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Arzneimittel wurden der Fachinformation von OXERVATE® [1]. Der Preis beruht auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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: Juli 2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [1])

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene

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.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Das Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Jedoch wird bei diesen Patienten keine Dosisanpassung als erforderlich angesehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Anwendung am Auge.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

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 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Cenegermin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Cenegermin ergaben bei subkutaner Gabe keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine systemische Exposition gegenüber Cenegermin ist zu vernachlässigen oder tritt nicht auf.

Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von OXERVATE® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cenegermin in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll / die Behandlung mit OXERVATE® zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die menschliche Fertilität vor.“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen verursachen kann, welche nach der Instillation ein paar Minuten anhalten können. Falls es nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, muss der Patient warten, bis er wieder klar sehen kann, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten mit neurotropher Keratitis, die in klinischen Studien mit OXERVATE® behandelt wurden, sind Augenschmerzen (11,1 %), Augenentzündungen (8,3 %), einschließlich Entzündungen der Vorderkammer und Hyphaema; erhöhter Tränenfluss (5,6%), mit Symptomen, wie Ausfluss aus dem Auge; Augenlidschmerzen (5,6 %) und Fremdkörpergefühl im Auge (5,6 %).

Wenn man die gesamte mit dem Arzneimittel behandelte Population (d. h. die in klinischen Studien eingeschlossene Population, auch mit anderen Indikationen als neurotrophe Keratitis) betrachtet, waren Augenschmerzen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, gefolgt von Augenreizungen und abnormen Empfindungen im Auge.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die an neurotropher Keratitis litten und mit OXERVATE® 20 µg/ml behandelt wurden.

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Systemorganklasse (SOC und bevorzugtem Begriff) aufgeführt.

Sie sind geordnet nach Systemorganklasse und folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Hornhautabszess
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augenschmerzen
	Häufig	Augenentzündung, Augenlidschmerz, Fremdkörpergefühl im Auge, Tränensekretion verstärkt, Blepharitis, Bindehauthyperämie, Photophobie, Augenreizung
	Gelegentlich	Hornhaut-Neovaskularisation

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Überdosierung

Eine topische Überdosierung ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxische Wirkung haben. Topisch überdosiertes Cenegermin kann mit lauwarmem Wasser aus den Augen gespült werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

OXERVATE® Durchstechflaschen

Apotheke

Der Wochen-Karton mit den Durchstechflaschen muss in einem Gefrierschrank ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$) aufbewahrt werden.

Patient

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Durchstechflaschen OXERVATE® in einer Isolierverpackung. Sobald der Patient zu Hause ist (und spätestens 5 Stunden, nachdem der Patient das Arzneimittel in der Apotheke erhalten hat), muss der Wochen-Karton bei 2–8 °C in einen Kühlschrank gestellt werden. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass das gefrorene Arzneimittel aus der Apotheke bis zu 30 Minuten zum Auftauen benötigen kann.

Zur Anwendung über den Tag wird jeden Tag eine Mehrdosen-Durchstechflasche OXERVATE® aus dem Kühlschrank entnommen. Eine geöffnete Durchstechflasche kann im Kühlschrank oder unter 25 °C aufbewahrt werden, muss aber innerhalb von 12 Stunden verwendet werden.

Nach dieser Zeitspanne muss der Inhalt der Durchstechflasche entsorgt werden, unabhängig davon, wie viel Restlösung in der Durchstechflasche noch vorhanden ist.

Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml OXERVATE®-Lösung in sterilen, konservierungsmittelfreien Mehrdosen-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas, die mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumkappe mit Flip-off-Schutzkappe aus Polypropylen verschlossen sind, in einer Verpackung aus Karton.

Packungsgröße: 7 Mehrdosen-Durchstechflaschen pro Karton

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Durchstechflaschen OXERVATE®.

Dieses Arzneimittel darf nur mit dem dafür vorgesehenen Durchstechflaschenadapter und den Einwegprodukten (Pipetten) verwendet werden, die in dem Wochen-Karton mit OXERVATE® bereitgestellt werden.

Es werden 7 Durchstechflaschenadapter (d. h. 1 pro Tag), 42 Pipetten (d. h. 6 pro Tag) und 42 Desinfektionstücher (d. h. 6 pro Tag) zusammen mit einer Karte, auf der die Dosis notiert wird, bereitgestellt, was für die Anwendung des Arzneimittels für eine Woche ausreicht. Zusätzlich werden Adapter (1), Pipetten (3) und Desinfektionstücher (3) als Ersatz bereitgestellt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient erhält einen Wochen-Karton mit 7 Mehrdosen-Durchstechflaschen OXERVATE®, die bis zu dem Tag, an dem sie verwendet werden, im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen.

Zusätzlich erhält der Patient Durchstechflaschenadapter, Pipetten und Desinfektionstücher.

Jeden Morgen (immer zur gleichen Zeit) sollte eine Mehrdosen-Durchstechflasche OXERVATE® für die zwölfstündige Behandlungsphase aus dem Kühlschrank genommen werden.

So wird die Mehrdosen-Durchstechflasche, die das Arzneimittel enthält, vorbereitet:

- 1) Waschen Sie sich die Hände, stellen Sie Durchstechflasche auf eine stabile Unterlage und entfernen Sie die Kunststoff-Schutzkappe.
- 2) Ziehen Sie die Rückseite der Blisterpackung des Adapters ab.
- 3) Verbinden Sie den Durchstechflaschenadapter, ohne ihn aus seiner Blisterpackung zu entnehmen, mit der Durchstechflasche, indem Sie ihn fest auf die Durchstechflasche drücken, bis er auf den Hals der Durchstechflasche einrastet und die Spitze des Adapters durch den Gummistopfen der Durchstechflasche dringt. Sobald der Adapter richtig angeschlossen ist, darf er nicht mehr von der Durchstechflasche entfernt werden.
- 4) Entfernen und entsorgen Sie die Blisterpackung des Durchstechflaschenadapters. Die Oberfläche des Adapters darf nicht berührt werden.

So entnehmen und wenden Sie eine Dosis OXERVATE® an:

- 5) Nehmen Sie ein Desinfektionstuch und reinigen Sie damit vorsichtig die Oberfläche des Ventils auf dem Luer-Lock-Anschlussstück des Durchstechflaschenadapters. Warten Sie nach der Reinigung ca. 1 Minute, damit das Ventil trocknen kann.
- 6) Nehmen Sie eine Pipette und entnehmen Sie sie aus der Schutzverpackung.

- 7) Schrauben Sie die Pipette (im Uhrzeigersinn) auf das Luer-Lock-Anschlussstück des Adapters.
- 8) Achten Sie darauf, dass der Kolben der Pipette ganz nach unten geschoben wurde.
- 9) Drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf (mit der angeschlossenen Pipette) und ziehen Sie den Kolben vorsichtig bis zum Anschlag zurück, um die Lösung in die Pipette aufzuziehen (achten Sie darauf, dass der Kolben den Anschlag erreicht hat).
- 10) Überprüfen Sie die Pipette, um sicherzustellen, dass sie die Lösung enthält. Luftblasen können Verstopfungen verursachen und verhindern, dass sich die Pipette ordnungsgemäß füllt (vor allem bei der ersten Entnahme). Wenn die Pipette leer ist, halten Sie die Durchstechflasche mit der angeschlossenen Pipette weiterhin mit dem Flaschenkopf nach unten, drücken Sie den Kolben ganz hinein und ziehen Sie ihn dann wieder zurück.
- 11) Sobald die Pipette ordnungsgemäß gefüllt ist, schrauben Sie die Pipette aus dem Luer-Lock-Anschluss des Durchstechflaschenadapters.
- 12) Halten Sie die Pipette zwischen Ihrem Mittelfinger und Daumen nach unten, neigen Sie den Kopf zurück und positionieren Sie die Pipette über dem betroffenen Auge. Ziehen Sie das untere Augenlid nach unten. Drücken Sie den Kolben sanft nach unten, bis sich ein Tropfen in den Bindehautsack löst.
- 13) Entsorgen Sie die Pipette und das Desinfektionstuch unmittelbar nachdem Sie sie verwendet haben.
- 14) Wenn einen Fehler gemacht und der Tropfen nicht ins Auge getropft wurde, wiederholen Sie die Schritte oben mit einer neuen Pipette und einem neuen Desinfektionstuch.
- 15) Stellen Sie die Durchstechflasche für den Rest des Tages nach jeder Anwendung mit geschlossenem Fläschchenadapter zurück in den Kühlschrank (oder lagern Sie es bei unter 25 °C).

Die Anweisungen zur Anwendung oben (Schritte 5 bis 15) sollten alle 2 Stunden (sechs Mal pro Tag) jeweils mit einem neuen Desinfektionstuch und einer neuen Pipette wiederholt werden.

Die gebrauchte Durchstechflasche muss am Ende jeden Tages entsorgt werden (auch wenn sie noch Flüssigkeit enthält), aber auf jeden Fall spätestens 12 Stunden nachdem der Adapter darauf angebracht wurde.

Der Patient sollte aufgefordert werden, einen Wecker zu stellen, um die exakte Dosierung alle 2 Stunden zu gewährleisten.

Der Patient sollte aufgefordert werden, das mit dem Verabreichungssystem mitgelieferte Wochen-Dosisprotokoll zu verwenden, um die ordnungsgemäße Anwendung der täglichen sechs Dosierungen zu überwachen. Auf dieser Karte sollte der Patient das Datum der ersten wöchentlichen Anwendung, den Zeitpunkt an dem die Durchstechflasche geöffnet wurde (d. h. an dem der Durchstechflaschenadapter an die Durchstechflasche angeschlossen wurde) und danach die Uhrzeit jeder Anwendung am Auge über die Woche dokumentieren.

Für die Dauer der Behandlung wird jede Woche ein neuer Vorrat OXERVATE® bereitgestellt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Cenegermin existiert kein Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR). Im EPAR sind lediglich folgende Anforderungen genannt:

Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich des sicheren und wirksamen Einsatzes des Arzneimittels

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Cenegermin in der Zielpopulation

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige mögliche Risiken	Schwere Hornhauterkrankungen
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> - Anwendung bei Patienten mit aktivem Augenkrebs - Anwendung bei Patienten mit aktiven Augeninfektionen - Anwendung bei Patienten mit Erweichung der Hornhaut oder drohender Perforation, die eine sofortige Operation erfordern - Gleichzeitige Anwendung mit topischen Ophthalmika, die den Heilungsprozess beeinträchtigen, einschließlich Kortikosteroide und Augentropfen, die Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid-Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quaternäre Ammoniumderivate enthalten - Zulassungsüberschreitende Anwendung - Anwendung mit Kontaktlinsen - Langfristige Sicherheitsdaten

Pharmakovigilanzplan

Nicht zutreffend.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Keine	Keine
Wichtige mögliche Risiken		
Schwere Hornhauterkrankungen	(Fachinformation Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit aktivem Augenkrebs	(Fachinformation Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine
Anwendung bei Patienten mit aktiven Augeninfektionen	(Fachinformation Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung bei Patienten mit Erweichung der Hornhaut oder drohender Perforation, die eine sofortige Operation erfordern	(Fachinformation Abschnitt 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine
Gleichzeitige Anwendung mit topischen Ophthalmika, die den Heilungsprozess beeinträchtigen, einschließlich Kortikosteroide und Augentropfen, die Konservierungsstoffe wie Benzalkoniumchlorid-Polyquaternium-1, Benzododeciniumbromid, Cetrimid und andere quaternäre Ammoniumderivate enthalten	(Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.5) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine
Zulassungsüberschreitende Anwendung	(Fachinformation Abschnitt 4.1) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine
Anwendung mit Kontaktlinsen	(Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	
Langfristige Sicherheitsdaten	(Fachinformation Abschnitt 5.1) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Anwendung nur durch Ophthalmologen oder medizinisches Fachpersonal, das im Bereich der Ophthalmologie qualifiziert ist	Keine

Schlussfolgerung

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) kommen zu dem Ergebnis, dass der Risk-Management-Plan Version 1.0 vom 16. Mai 2017 akzeptabel ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Cenegermin benannten hinausgehen, bekannt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie der EPAR inklusive Anhang IIB herangezogen [3; 2; 1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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: Juli 2017.
2. European Medicines Agency 2017. European Public Assessment Report.
3. European Medicines Agency 2017. Summary of Product Characteristics - Annex IIB.