

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cenegermin (OXERVATE®)

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	45
4.2.5.3 Meta-Analysen	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	87
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	89
4.3.1.3.1.1 Todesfälle – RCT	89
4.3.1.3.1.2 Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – RCT	93
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – RCT	103

4.3.1.3.1.4	Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben – RCT	109
4.3.1.3.1.5	Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung – RCT	114
4.3.1.3.1.6	Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS – RCT	134
4.3.1.3.1.7	Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore – RCT	140
4.3.1.3.1.8	Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score – RCT	146
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse (UEs) – RCT	157
4.3.1.3.1.10	Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT	185
4.3.1.3.1.11	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) – RCT	191
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	200
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Todesfälle“	202
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	203
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	218
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“	220
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“	225
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	232
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“	243
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“	251
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“	257
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“	272
4.3.1.3.2.11	Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“	280
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	289
4.3.2	Weitere Unterlagen	300
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	300
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	300
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	300
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	301
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	301
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	303
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	304
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	304
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	304
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	305
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	305

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	306
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	307
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	307
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	307
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	307
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	307
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	308
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	308
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	309
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	309
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	309
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	311
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	311
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	311
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	311
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	311
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	312
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	313
4.7	Referenzliste.....	313
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		321
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		323
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		324
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		328
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		364

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien NGF0212 Phase II und NGF0214	22
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse mit einem Beleg auf Effektmodifikation	34
Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den Studien NGF0212 (Phase I, Phase II) und NGF0214	37
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	39
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in den Studien NGF0212 (Phase I, Phase II) und NGF0214	47
Tabelle 4-6: Übersicht Subgruppenanalysen – Studien NGF0212 und NGF0214	60
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NGF0212 (Phase I, Phase II)	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NGF0214.....	78
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“	90
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	93

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	103
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“	109
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	110
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“	114
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	134
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“	140
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“	146

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „UEs“	157
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ .	185
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „SUEs“	191
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-51: Subgruppen der Studien NGF0212 und NGF0214.....	200
Tabelle 4-52: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“	203
Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	205
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ (p-Werte)	216
Tabelle 4-55: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	218
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“	219
Tabelle 4-57: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“	220
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“	221
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“	224

Tabelle 4-60: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“	225
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“	226
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“	230
Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	232
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	233
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	240
Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“	243
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“	244
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“	249
Tabelle 4-69: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“	251
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“	252
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“	257
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“	260
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „UEs“	269
Tabelle 4-74: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“	272
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“	273
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“	278
Tabelle 4-77: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“	280
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUEs“	282
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „SUEs“	287
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien NGF0212 und NGF0214	291
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	301

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	301
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	302
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	302
Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	303
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	305
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	305
Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	306
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	308
Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	311
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NGF0212	329
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NGF0214	348
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGF0212.....	365
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGF0214.....	380

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Abbildung 4-2: Design der Studie NGF0212 Phase I	81
Abbildung 4-3: Design der Studie NGF0212 Phase II	82
Abbildung 4-4: Design der Studie NGF0214	85
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – EMA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	99
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – EMA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	100
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – FDA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	101
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – FDA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	102
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwürs“ in Studie NGF0212 Phase II	106
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwürs“ in Studie NGF0214	106
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Hazard Ratio	107
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	112
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	113
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion und/oder anderer Gründe“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	124
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder	

Infektion und/oder anderer Gründe“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	125
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	126
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	127
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR.....	128
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	129
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	130
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.	131
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	132
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	133
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Differenz LSM	138
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtcore von Baseline zu Woche 8“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Differenz LSM	144
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 UE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	164
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 UE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	165
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit leichten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	166
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit leichten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	167
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit moderaten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	168

Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit moderaten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	169
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit schweren UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	170
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit schweren UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	171
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	189
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR	190
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 SUE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR	196
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 SUE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	197
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einem UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR.....	198
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einem UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR.....	199
Abbildung 4-40: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Ursache NK“ für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM.....	241
Abbildung 4-41: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Begleitmedikation“ für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM.....	242
Abbildung 4-42: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung im NEI VFQ-25-Gesamtscore“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM.....	250
Abbildung 4-43: Patientenfluss in Studie NGF0212 (REPARO), Phase I	346
Abbildung 4-44: Patientenfluss in Studie NGF0212 (REPARO), Phase II	347
Abbildung 4-45: Patientenfluss in Studie NGF0214.....	363

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARR	Absolute Risiko Reduktion
AM- NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BCDVA	Best Corrected Distance Visual Acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
Diff.	Differenz
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ERG	Elektroretinographie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimension
FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
FUP	Follow-up-Periode (Nachbeobachtung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
HR	Hazard Ratio
HRQL	Health-related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Trial Registry Platform Search Portal
IOD	Intraokularer Druck
IOP	Intraocular Pressure (Augeninnendruck)
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVT	intravitreal
IWRS	Interactive Web Response System
KBP	Kontrollierte Behandlungsperiode

KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (Logarithmus des minimalen Winkels des Auflösungsvermögens)
LSM	Least Square Mean
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischten Modell für wiederholte Messungen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NBB	Nicht berechenbar
NEI VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NK	Neurotrophe Keratitis
OR	Odds Ratio
PED	Persistierender epithelialer Defekt
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rhNGF	recombinant human Nerve Growth Factor (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor)
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRB	Safety Review Board
SRT	Safety Review Team
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UBP	Unkontrollierte Behandlungsperiode

UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WOCF	Worst Observation Carried Forward
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor) bei der Behandlung von Patienten mit einer neurotrophen Keratitis (NK) im Stadium 2 (persistierende epitheliale Defekte [PED], mittelschwere NK) oder 3 (Hornhautgeschwüre, schwere NK) im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle anhand patientenrelevanter Endpunkte. Die Vergleiche basieren auf den beiden Zulassungsstudien NGF0212 (Phase I/II) und NGF0214 (Phase II).

Die NK, auch neurotrophe Keratopathie, ist eine Hornhauterkrankung, die 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 sowie einer unzureichenden Versorgung der Hornhaut mit trophischen Faktoren [1]. Aufgrund des hieraus resultierenden Tränenmangels kombiniert mit einer reduzierten epithelialen Heilung können persistierende epitheliale Defekte und Hornhautulzerationen bis hin zu Hornhauteinschmelzung und Perforation entstehen. Dies kann im schlimmsten Fall den Verlust der Sehkraft bis hin zum anatomischen Verlust des Auges nach sich ziehen [1; 2]. Entscheidend ist, dass die Progression der Erkrankung bis zur Hornhautperforation häufig weitgehend symptomlos verläuft und der Patient selten über Beschwerden klagt. Die NK wird hinsichtlich ihrer Schweregrade in die drei Stadien – leicht (Stadium 1), mittelschwer (Stadium 2, PED) und schwer (Stadium 3, Hornhautgeschwür) – eingeteilt. Schwere Formen des Stadium 3 stellen einen medizinischen Notfall dar, da sie aufgrund einer drohenden Perforation der Hornhaut zu einem Verlust des Auges führen können [3].

Fragestellung

Cenegermin (OXERVATE®) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer (PED) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis [4]. Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen biotechnologisch hergestellten rekombinanten humanen Nervenwachstumsfaktor (recombinant human Nerve Growth Factor [rhNGF]).

Cenegermin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Es erhielt die OD-Designation am 14.12.2015, welche im Zuge des Zulassungsprozesses am 25.08.2017 bestätigt wurde [5; 6]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [7; 8] ist der Zusatznutzen von Cenegermin bereits durch die Zulassung belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Das vorliegende Dossier beschreibt und quantifiziert das Ausmaß des Zusatznutzens von Cenegermin bei der Behandlung von Patienten mit NK der Stadien 2 und 3 im Vergleich zu

einer Vehikel-Kontrolle anhand patientenrelevanter Endpunkte. Die Vergleiche basieren auf den beiden Zulassungsstudien NGF0212 (Phase I/II) und NGF0214 (Phase II).

Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für den Zusatznutzen von Cenegermin bei erwachsenen Patienten mit NK der Stadien 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) beruht auf zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Zulassungsstudien im Parallelgruppendesign. Die Studie NGF0212 (REPARO) ist eine Phase-I/II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in den beiden Konzentrationen 10 und 20 µg/ml untersucht wurden [9]. Für das vorliegende Dossier ist die zulassungskonforme Cenegermin-Dosierung 20 µg/ml relevant. NGF0214 ist eine Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in der Konzentration von 20 µg/ml untersucht wurden [10]. Im Unterschied zur Studie NGF0212 enthielt das Fertigarzneimittel in Studie NGF0214 die Substanz L-Methionin als Antioxidans. In einer separaten, von der European Medicines Agency (EMA) geforderten Analyse wurde gezeigt, dass L-Methionin als Hilfsstoff keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Cenegermin hat und die Interventionen beider Studien damit als vergleichbar gelten [11]. Die Studien NGF0212 und NGF0214 ließen sich im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren und dienen als Datenquellen für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das vorliegende Dossier.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Cenegermin und sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Alle Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet. Eingeschlossen wurden Randomized Controlled Trials (RCTs), die mit Erwachsenen in der Indikation NK des Stadiums 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) durchgeführt wurden und in denen Cenegermin in der zugelassenen Dosierung von 20 µg/ml verabreicht wurde.

Methodik der Studien NGF0212 und NGF0214

Im Rahmen der beiden Zulassungsstudien NGF0212 (Phase I/II) und NGF0214 (Phase II) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle untersucht [9; 10]. Die Studien umfassten eine Behandlungsperiode von 8 Wochen (RCT) sowie eine anschließende 48- (NGF0212) bzw. 24-wöchige (NGF0214) Nachbeobachtungsperiode, folgend als Follow-up-Periode (FUP) bezeichnet. In beiden Studien gab es zusätzlich zu der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode (KBP) im RCT-Design eine 8-wöchige unkontrollierte Behandlungsperiode (UBP). In dieser unkontrollierten Behandlungsperiode wurden Patienten aus der RCT-Phase behandelt, die vorher der Vehikel-Gruppe zugeordnet waren und die keine vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre aufwiesen. Diese Patienten erhielten aus ethischen Gründen im Anschluss eine 8-wöchige Therapie mit Cenegermin. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der RCT dargestellt.

Die Studie NGF0212 (REPARO) ist eine 56 Wochen (8 Wochen RCT, 48 Wochen FUP) umfassende Phase-I/II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in den beiden Konzentrationen 10 und 20 µg/ml untersucht wurden [9]. Die Studie beinhaltete ein kontrolliertes Phase-I-Segment, in dem die Patienten jeweils im Verhältnis 7:2 in 2 Kohorten randomisiert wurden (Kohorte 1: 10 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle, Kohorte 2: 20 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle, die Dosierungen wurden sequenziell initiiert) und ein dreiarmliges Phase-II-Segment, in dem die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen 10 µg/ml Cenegermin, 20 µg/ml Cenegermin oder Vehikel-Kontrolle randomisiert wurden. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird – entsprechend dem Vorgehen bei der Zulassung von Cenegermin [11] – nur die Phase II herangezogen, da das Phase I-Segment primär die Bestimmung pharmakokinetischer Parameter zum Ziel hatte. Die Patienten wurden in 9 europäischen Ländern behandelt.

Die Studie NGF0214 ist eine 32 Wochen (8 Wochen RCT, 24 Wochen FUP) umfassende Phase-II-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in der Konzentration von 20 µg/ml untersucht wurden [9]. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Gruppen 20 µg/ml Cenegermin oder Vehikel-Kontrolle randomisiert. Die Patienten wurden in 12 Zentren in den USA behandelt.

Für beide Studien erfolgten die Analysen nach 8 Wochen der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) in den vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Es werden ausschließlich die Ergebnisse der höchsten Evidenzstufe, also der 8-wöchigen KBP, in diesem Dossier dargestellt.

Mortalität

In beiden Studien wird die Dimension Mortalität über das Auftreten von Todesfällen abgebildet, die im Rahmen der Sicherheitsauswertung erfasst wurden.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgte insgesamt über die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

1. Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre nach 8 Wochen
 - a. nach EMA-Definition (vollständige Heilung: größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder der Hornhautgeschwüre < 0,5 mm)
 - b. nach Food and Drug Administration (FDA)-Definition (vollständige Heilung: keine Färbung im Bereich des PED oder der Hornhautgeschwüre mehr vorhanden sowie keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen)
2. Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs

3. Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (Best corrected distance visual acuity [BCDVA]) um mindestens ($\geq$) 15 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben nach 8-wöchiger Therapie
4. Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung nach 8 Wochen als kombinierter Endpunkt aus den folgenden Einzelkomponenten:
 - a. Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm
 - b. Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben
 - c. Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation
 - d. Verschlechterung aufgrund einer Infektion
 - e. andere Gründe (z. B. Hornhautvaskularisation, Herpes-Rezidiv, Keratopathia superficialis punctata, Bildung weiterer Hornhautläsionen, Rezidiv)
5. Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D VAS)-Instruments als Veränderung nach 8 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn (im Folgenden: Baseline)

Lebensqualität

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde anhand des validierten National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)-Gesamtscores als Veränderung nach 8 Wochen zu Baseline erfasst.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt in der 8-wöchigen Behandlungsphase (RCT) für die folgenden Endpunkte:

unerwünschte Ereignisse (UEs), Therapieabbrüche aufgrund von UEs, schwerwiegende UEs (SUEs) und UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse), die in beiden Studien als SUEs klassifiziert wurden.

Zudem wird die Sicherheit von Cenegermin über die Veränderung einer visuellen Analogskala (VAS) eines Fragebogens zur okularen Verträglichkeit gemessen. Über die 8 Wochen der KBP wurden ein Gesamtscore sowie Ergebnisse zu den folgenden Subskalen-Scores zu okularen Nebenwirkungen erfasst:

- a. Fremdkörpergefühl,
- b. Brennen oder Stechen,
- c. Juckreiz,

- d. Augenschmerzen,
- e. Klebriges Gefühl,
- f. Verschwommenes Sehen,
- g. Lichtscheu.

Subgruppenanalysen

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf Ebene der Gesamtpopulation erfolgt zusätzlich eine Bewertung aller Endpunkte für insgesamt sieben Merkmale:

- punktuelle Okklusion (ja; nein)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Abstammung (Weiße; Schwarz-/Afroamerikaner; Andere)
- Stadium der Erkrankung (Stadium 2 [PED] oder 3 [Hornhautgeschwüre])
- Ursache der NK (Herpesvirus-Infektionen; iatrogene NK [therapieinduziert]; Schädigung des Nervus Trigemini auf höherer Ebene [Nukleus, Ramus ophthalmicus etc.], bedingt durch neurochirurgische Prozeduren, intrakranielle raumfordernde Läsionen oder Schlaganfälle; systemische Erkrankungen [Diabetes]; andere (siehe Tabelle 4-6)
- Ophthalmologische Begleitmedikation (ja; nein)

Meta-Analyse

Die Ergebnisse der Studien NGF0212 Phase II und NGF0214 wurden aufgrund ihrer inhaltlichen und methodischen Vergleichbarkeit mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Das Phase-I-Segment der Studie NGF0212 fand aufgrund des explorativen Charakters und der Ausrichtung auf Pharmakokinetik – in Anlehnung an das Vorgehen der EMA [11] – keine Berücksichtigung bei den Meta-Analysen. Die Meta-Analysen wurden mit der Software SAS V9.4 METAANAL durchgeführt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerFO des G-BA

beschrieben [8; 12]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch bewertet (siehe Anhang 4-F).

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entsprechen die beiden RCTs NGF0212 und NGF0214 der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studien als „niedrig“ eingestuft. Sie sind damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet. Für die in der randomisiert kontrollierten Behandlungsphase erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ist eine relevante Verzerrung unwahrscheinlich.

Die eingeschlossenen RCTs wurden anhand der Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch charakterisiert (Anhang 4-E).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die in der folgenden Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens betrachtete Zielpopulation umfasst die Patienten der KBP von 8 Wochen. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 4-1. Für die Meta-Analysen werden die Maßzahlen der Heterogenität (p-Wert des Heterogenitätstests und I^2) nur dann berichtet, wenn eine Heterogenität vorliegt und die Ergebnisse der Meta-Analyse daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien NGF0212 Phase II und NGF0214

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Meta-Analyse aus Tabelle 4-1 werden im Folgenden beschrieben.

Mortalität

Bei der Auswertung der Todesfälle lag in den Studien kein signifikanter Unterschied vor. Es trat insgesamt nur ein Todesfall in Phase II der Studie NGF0212 auf. Eine Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nicht möglich.

Morbidität

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „anhaltende Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Cenegermin weist im Vergleich zu Vehikel eine um 70 % höhere Heilungsrate im Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ gemäß EMA-Definition auf (RR = 1,70; 95 %-KI [1,22; 2,36]; p = 0,002). Cenegermin weist im Vergleich zu Vehikel eine um 87 % höhere Heilungsrate im Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ gemäß FDA-Definition auf (RR = 1,87; 95 %-KI [1,30; 2,69]; p = 0,0007). Bei dem Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ handelt es sich um eine Messung schwerwiegender Symptome mit erheblichen Folgekomplikationen. Daher kann aus diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cenegermin abgeleitet werden.

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Nicht nur der Anteil an Patienten mit vollständiger Heilung fällt zugunsten einer Cenegermin-Behandlung aus, sondern es konnte auch gezeigt werden, dass die Heilung deutlich schneller eintritt. Patienten unter Cenegermin wurden im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle in der 0,53-fachen Zeit geheilt (HR = 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; p = 0,0036). Hieraus leitet sich ein geringer Zusatznutzen ab.

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“

Beim Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Im kombinierten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs“ verschlechterten sich 58 % weniger Patienten unter Cenegermin im Vergleich zu Vehikel (RR = 0,42; 95 %-KI [0,25; 0,72]; p = 0,0016). Für den Einzelendpunkt

„Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ waren 65 % weniger Patienten im Cenegermin-Arm von einer Verschlechterung betroffen (RR = 0,35; 95 %-KI [0,16; 0,78]; $p = 0,0104$). Das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt kann daher als beträchtlich angenommen werden.

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Der Unterschied im Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ war mit einer LSM-Differenz von 4,05 signifikant besser im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle (95 %-KI [1,28; 6,82]; $p = 0,0042$). Dieses Ergebnis weist mit einem Hedges' g von 0,43 klinische Relevanz auf (95 %-KI [0,23; 0,64]; $p < 0,001$) und wird als beträchtlicher Zusatznutzen bewertet.

Lebensqualität

Einfluss von Cenegermin auf den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“

Beim Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Vielmehr lässt sich hieraus ableiten, dass trotz einsetzender Wundheilung und der damit einhergehenden Symptome die Lebensqualität der Patienten unter Cenegermin erhalten bleibt.

Sicherheit

Bewertung der Sicherheit von Cenegermin bezüglich der okularen Verträglichkeit.

Aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien wurde keine Meta-Analyse bezüglich der okularen Verträglichkeit durchgeführt. Auf Ebene der Einzelstudien wies der Gesamtscore bezüglich der okularen Verträglichkeit keinen signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Bewertung der Sicherheit von Cenegermin anhand des Auftretens von UEs.

Für den Endpunkt „Auftreten von UEs“ lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Bewertung der Sicherheit von Cenegermin anhand des Auftretens von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs

Für den Endpunkt „Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UEs“ lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Bewertung der Sicherheit von Cenegermin anhand des Auftretens von SUEs inklusive UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Sensitivitätsanalysen

Für alle oben beschriebenen Endpunkte ergaben sich in den Sensitivitätsanalysen mit festen Effekten in der Meta-Analyse keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zu der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten. Die Daten sind daher als robust anzusehen.

Subgruppenanalysen

Es wurden Effektmodifikationen der sieben Merkmale „punktuelle Okklusion“, „Alter (< 65 vs. $\geq$ 65 Jahre)“, „Geschlecht“, „Abstammung (Weiße vs. Schwarz- oder Afroamerikaner vs. Andere)“, „Krankheitsstadium (Stadium 2 vs. Stadium 3)“, „Ursache der NK (Herpesvirus-Infektionen vs. iatrogene NK [therapieinduziert] vs. direkte Schädigung des Nervus Trigeminus auf höherer Ebene“ vs. „systemische Erkrankung [Diabetes] vs. Andere [siehe Tabelle 4-6]“ und „ophthalmologische Begleitmedikation“ untersucht. Ein aus Interaktionstests resultierender p-Wert < 0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte eingestuft. Liegt ein Beleg auf eine Effektmodifikation vor, wird der Gesamtschätzer auf Einzelstudien- und auf metaanalytischer Ebene berichtet. Es werden im Folgenden die Subgruppenergebnisse für Endpunkte mit Ableitung eines Zusatznutzens auf Einzelstudien- und auf metaanalytischer Ebene beschrieben und diskutiert.

Das IQWiG-Methodenpapier 5.0 weist darauf hin, dass Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchzuführen sind, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst. Zusätzlich müssen im Falle von binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen vorliegen [12]. Daher wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen für die Phase I der Studie NGF0212 verzichtet. Es werden nur die Subgruppenmerkmale zusammenfassend dargestellt, die ein Beleg auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest $p < 0,05$) und für die ein Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung abgeleitet wird. Ein den vorstehenden Kriterien entsprechendes signifikantes Ergebnis konnte nur für eine Subgruppenanalyse gefunden werden (Tabelle 4-2). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich unter Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse mit einem Beleg auf Effektmodifikation

Subgruppenergebnisse – Meta-Analyse			
		Effektmaß	Cenegermin vs. Vehikel Effektschätzer*; [95 %-KI]; p-Wert
„Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“			
Begleitmedikation			
„Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“	p-Wert des Interaktionstests (LSM) = 0,0176		
	Nein	LSM	-1,39; [-6,91; 3,60]; p = 0,5831
	Ja	LSM	6,19; [2,79; 9,60]; p = 0,0004
		Hedges' g	0,45; [0,20; 0,70]; p = 0,0004
*Aus Modell mit festen Effekten			
EQ-5D = 5D = European Quality of Life-5 Dimensions, KI = Konfidenzintervall, LSM = Least squares mean, VAS = Visuelle Analogskala			

Für die Subgruppe „Begleitmedikation“ lag in der Meta-Analyse ein relevanter Behandlungsunterschied im Modell mit festen Effekten zugunsten von Cenegermin in der Gruppe mit Begleitmedikation vor (beurteilt anhand der 95 %-KI des LSM: 6,19 95 %-KI [2,79; 9,60; p = 0,0004]). Anhand des Hedges' g von 0,45 (95 %-KI [0,20; 0,70]; p = 0,0004) kann dieser Unterschied nicht als klinisch relevant eingestuft werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Cenegermin (OXERVATE®) besitzt Orphan Drug-Status. Die Orphan Designation wurde am 14. Dezember 2015 vom „Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden“ der EMA ausgesprochen [5]. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel mit Orphan Drug-Status der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Cenegermin erfüllt diese Bedingungen; der Zusatznutzen ist daher belegt. Es ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien, darzulegen (Anlage II.1 zu Kapitel 5 der G-BA-VerfO [14]). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214.

Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Cenegermin nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der neurotrophen Keratitis (NK) handelt es sich um ein seltenes Leiden. Dem Wirkstoff Cenegermin (biotechnologisch hergestellter rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor [rhNGF]) wurde am 14. Dezember 2015 vom „Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden“ der EMA der Orphan Drug Status zugesprochen [5]. In Übereinstimmung mit Artikel 14 (9) Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 726/2004 wurde durch die EMA eine beschleunigte Zulassung erteilt [15]. Gemäß gesetzlicher Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 Verfo [7; 8]) gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Es ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Es ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit neurotropher Keratitis im Stadium 2 (persistierende epitheliale Defekte [PED]) oder 3 (Hornhautgeschwüre) im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle.

Bislang steht keine kurative Behandlung in dieser Indikation zur Verfügung. Diese Versorgungslücke wird durch Cenegermin, dem ersten zugelassenen Wirkstoff in der Indikation geschlossen. Die für die Bewertung relevanten Studien NGF0212 (Phase I/II) und NGF0214 (Phase II) waren randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien mit einer Behandlungsdauer von jeweils 8 Wochen.

Patientenpopulation

Die Fachinformation zu Cenegermin (OXERVATE®) [4] definiert das Anwendungsgebiet folgendermaßen:

Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.

Intervention

In der Studie NGF0212 (Phase I, Phase II) wurden die Studienteilnehmer 6 x täglich mit Cenegermin-Augentropfen in den Dosierungen 10 µg/ml und 20 µg/ml, in Studie NGF0214 in der Dosierung 20 µg/ml behandelt. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse bezüglich der zulassungskonformen Dosis von 20 µg/ml.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgende Auflistung zeigt in einer Übersicht die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gemäß § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA.

Tabelle 4-3: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den Studien NGF0212 (Phase I, Phase II) und NGF0214

Endpunkt	Auswertung
Mortalität (kein gesonderter Endpunkt, erfasst im Rahmen der Sicherheitsauswertung)	
Tödliche UEs	○ Anzahl
Morbidität	
Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA- oder FDA-Definition	○ Responderraten
Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	○ Ereigniszeitanalyse
Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	○ Responderraten

Endpunkt	Auswertung
Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs ○ kombinierter Endpunkt Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion und/oder andere Gründe ○ kombinierter Endpunkt Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm ○ aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm ○ aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben ○ aufgrund einer Progression der Läsionstiefe ○ aufgrund einer Infektion ○ andere Gründe	○ Responderraten
Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS	○ Veränderung zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
NEI VFQ-25	○ Veränderung zu Baseline
Sicherheit	
Okulare Verträglichkeit (VAS)	○ Veränderung zu Baseline
UEs	○ Anzahl
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	○ Anzahl
SUEs, inklusive UEs von besonderem Interesse	○ Anzahl
BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, EMA = European Medicines Agency, EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FDA = Food and Drug Administration, UE = unerwünschtes Ereignis, NEI VFQ = National Eye Institute Visual Function Questionnaire, PED = persistierender epithelialer Defekt, (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala,	

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Nach § 35a SGB V sind für die erstmalige Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [8; 12]. Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu Cenegermin durchgeführt, um zu ermitteln, ob neben den Zulassungsunterlagen weitere Evidenz verfügbar ist. Die gefundenen Publikationen wurden von zwei Gutachtern unabhängig voneinander nach den in Tabelle 4-4 gelisteten Kriterien bewertet.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Einschlusskriterien	Details
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer oder schwerer neurotropher Keratitis
E2	Intervention	Cenegermin in zugelassener Dosierung
E3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4	Patientenrelevante Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte: - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nebenwirkungen
E5	Studientyp	keine Einschränkung
E6	Studiendauer	keine Einschränkung
	Ausschlusskriterien	Details
A1	Patientenpopulation	Keine Diagnose von neurotropher Keratitis Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden
A2	Studientypen	Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
A3	Publikationstyp	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Weder Vollpublikation noch Studienbericht oder auswertbarer Studienregistereintrag verfügbar, sondern nur Abstract, Conference Abstract oder ähnliches. Narrative Reviews, Surveys, Notes, Letters, Editorials Publikationen in einer anderen als der englischen oder deutschen Sprache
A = Ausschlusskriterien, E = Einschlusskriterien		

Nur randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit der Anwendung von Cenegermin in zugelassener Dosierung werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie beinhalten mindestens einen der in Tabelle 4-4 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs für den direkten Vergleich von Cenegermin mit einer Vehikel-Kontrolle zu der oben genannten Fragestellung wurde am 27.09.2017 in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library sowie in am 09.10.2017 in EMBASE durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Cenegermin und den entsprechenden Synonymen gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurden nur die Blöcke für das Arzneimittel und die Indikation miteinander verknüpft. Auf die Verwendung eines RCT-Filters konnte verzichtet werden. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien sichergestellt. Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach Literatur sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach klinischen Studien zu der oben genannten Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU ClinicalTrials Register, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und über das International Trial Registry Platform Search Portal (ICTRP) durchgeführt. Eine vollständige Suche in allen Registern wurde am 27.09.2017 anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um mögliche Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts oder des Volltextes bei Literaturdatenbanken und anhand des Registereintrags bei Studienregistern. Dabei wurden die in Tabelle 4-4 aufgeführten Kriterien berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien NGF0212 und NGF0214 und der Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [12] und der VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

[8] bewertet (siehe Anhang 4-F). Dazu wurden die oben genannten endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann angenommen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zu deren Ausschluss aus der Bewertung.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (B) wurde für jeden einzelnen Endpunkt ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In Modul 4 werden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Studien NGF0212 und NGF0214 herangezogen. Es handelt sich um randomisierte, Vehikel-kontrollierte Doppelblindstudien im Parallelgruppendesign. Die Studien umfassen eine 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode, eine sich anschließende 8-wöchige unkontrollierte Behandlungsperiode sowie eine 48-wöchige (NGF0212) oder 24-wöchige (NGF0214) Follow-

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

up-Periode. Das Design und die Methodik der Studien werden in 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E sowie dem CONSORT-Flow-Chart. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden Studienberichte inklusive der Appendizes herangezogen [9; 10]

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand vorbestimmter Charakteristika der Studienpopulation sowie anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte. Die Studienpopulation umfasst Patienten mit mittelschwerer (PED) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) NK. Die Patienten mit einem Hornhautgeschwür unterliegen noch nicht dem Risiko einer drohenden Hornhautperforation. Letzteres stellt einen medizinischen Notfall dar und muss als solcher behandelt werden. Diese Behandlung beinhaltet einen sofortigen chirurgischen Eingriff oder den Verschluss des Auges. Entsprechend wurden Patienten mit einer drohenden Hornhautperforation aus der Studie ausgeschlossen, da sie aufgrund des hohen Risikos für Folgeschäden nicht mehr für eine Behandlung mit Cenegermin in Frage kommen.

Patientencharakteristika

Die im folgenden Abschnitt 4.3 dargestellten Ergebnisse basieren auf den Studiererhebungen an Männern und Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) in lediglich einem Auge. Die Patienten mussten eine herabgesetzte Hornhautsensibilität im Bereich des PED oder Hornhautgeschwüre und außerhalb des Defekts in mindestens einem Hornhautquadranten aufweisen, sowie über eine bestkorrigierte Sehschärfe (BCDVA) von ≤ 75 ETDRS-Buchstaben verfügen. Es durfte keine objektive klinische Evidenz einer Verbesserung des PED oder Hornhautgeschwüre innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss vorliegen.

In den Studien wurden folgende demografische Patientencharakteristika erhoben:

- Geschlecht
- Alter (Jahre)
- Ethnizität (nicht lateinamerikanisch/lateinamerikanisch)
- Abstammung
 - NGF0212 – Phase I: Weiße
 - NGF0212 – Phase II: Weiße, Schwarz-/Afroamerikaner, Asiaten
 - NGF0214: Weiße, Schwarz-/Afroamerikaner, Asiaten, native Hawaiianer oder andere Pazifische Insulaner, Andere

Folgende, die Grunderkrankung betreffende und zu Baseline vorliegenden Charakteristika wurden erhoben:

- Zeit seit NK-Erstdiagnose
- Zeit seit Erstdiagnose des NK-Stadiums 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre)
- Klassifizierung der NK-Stadien 1, 2 und 3
- Ursache der NK
- Studienauge (rechts, links)
- Betroffenes Auge (Nicht-Studienauge, rechts, links), Studie NGF0214
- Ophthalmologische topische Vor- und Begleittherapie
- Systemische Begleitmedikation

Patientencharakteristika zu Baseline, die die Wirksamkeit beeinflussen könnten, sind Alter, Geschlecht, Abstammung, Erkrankungsstadium sowie die Ursache der NK. Details zu den potenziellen Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientenrelevante Endpunkte der Studien NGF0212 und NGF0214

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Diese wurden in den Studien auf die gleiche Weise operationalisiert. Die Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte erfolgt im vorliegenden Nutzendossier für die randomisierte und kontrollierte Behandlungsperiode zu dem Erhebungs- und Analysezeitpunkt 8 Wochen (Ende der KBP). Sämtliche Endpunkte mit früheren sowie späteren Analysezeitpunkten werden im Dossier nicht berichtet. Eine Ausnahme stellt die Darstellung der Daten von einzelnen Endpunkten aus den Follow-up-Perioden dar, die eine Aussage bezüglich eines anhaltenden Heilungseffekts ermöglichen. Als patientenrelevant werden die

folgenden Endpunkte eingestuft (Tabelle 4-5). Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte ist nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens in den Studien NGF0212 (Phase I, Phase II) und NGF0214

Endpunkt		Erhoben in Studie	Studienperiode	Auswertungsmethode	Ergebnisse unter
Mortalität					
Todesfälle		0212 0214	KBP	Anzahl	4.3.1.3.1.1
Morbidität					
Heilung	Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	0212 0214	KBP	Responderanalyse	4.3.1.3.1.2
	Gemäß EMA-Definition				
	Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	0212 0214	KBP	Responderanalyse	4.3.1.3.1.2
	Gemäß FDA-Definition				
	Zeit bis zur vollständigen Heilung	0212 0214	KBP	Zeit bis zum Ereignis	4.3.1.3.1.3
Visus	Verbesserung der BCDVA um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	0212 0214	KBP	Responderanalyse	4.3.1.3.1.4
Krankheits-Progression	Verschlechterung des PED oder der Hornhautgeschwüre, kombinierter Endpunkt sowie fünf Einzelendpunkte	0212 0214	KBP	Responderanalyse	4.3.1.3.1.5
Symptomatik	Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS	0212 0214	KBP	Veränderung zu Baseline	4.3.1.3.1.6
Lebensqualität					
NEI VFQ-25		0212 0214	KBP	Veränderung zu Baseline	4.3.1.3.1.7
Sicherheit					
Okulare Verträglichkeit anhand der VAS		0212 0214	KBP	Veränderung zu Baseline	4.3.1.3.1.8

Endpunkt	Erhoben in Studie	Studienperiode	Auswertungsmethode	Ergebnisse unter
UEs, gesamt, nach SOC und nach Schweregrad	0212 0214	KBP	Anzahl	4.3.1.3.1.9
Therapieabbrüche aufgrund von UEs	0212 0214	KBP	Anzahl	4.3.1.3.1.10
SUEs inklusive UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse)	0212 0214	KBP	Anzahl	4.3.1.3.1.11
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren: Abnahme der Sehschärfe um > 30 ETDRS-Buchstaben oder > + 0,6 Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (LogMAR) länger als 1 Stunde; Verschlechterung der Sehschärfe bis maximal zur Lichtwahrnehmung oder schlimmer, länger als 1 Stunde; UE, das eine chirurgische Intervention erforderlich machte, um einen andauernden Verlust des Sehvermögens zu verhindern; schwere intraokulare Entzündungen; UE, das nach Einschätzung des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust des Sehvermögens zu verhindern. BCDVA = Best corrected distance visual acuity, EMA = European Medicines Agency, EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, FDA = Food and Drug Administration, KBP = Kontrollierte Behandlungsperiode (RCT), NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, PED = persistierender epithelialer Defekt, SOC = System Organ Class, (S)UEs = (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse, VAS = Visuelle Analogskala				

Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Todesfälle

Die Mortalität ist ein in der G-BA-VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [16]. Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der Erfassung von UEs dargestellt. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE während der 8-wöchigen KBP erfasst.

Morbidität

Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre

Die NK ist eine progrediente Hornhauterkrankung, der eine gestörte Nervenfunktion und eine dadurch bedingte Denervierung der Hornhaut zugrunde liegt. Die typische Symptomatik dieser Erkrankung ist demzufolge eine stark herabgesetzte Empfindungsfähigkeit des Auges (Hypästhesie) bis hin zur Schmerzfreiheit (Anästhesie) [2; 17]. Die NK beginnt auf der Oberfläche der Hornhaut, wo sie zu Gewebeveränderungen und -verletzungen führt die aufgrund der gestörten Wundheilungsprozesse nur sehr schlecht abheilen [18]. Die verletzte Hornhaut kann ihre essentielle Funktion als Barriere zum Schutz gegenüber Keimen und

Fremdkörpern somit nicht mehr wahrnehmen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es trotz Behandlung zu schweren Komplikationen wie Hornhautgeschwüren (Ulcera), tiefen Läsionen und letztlich zu einer Perforation der Hornhaut bis hin zum Verlust des Auges und folglich zum vollständigen Verlust des Sehvermögens [1; 2; 19]. Aufgrund dieser schwerwiegenden Folgen sind Hornhautdefekte der Stadien 2 (PED) und 3 (Hornhautgeschwüre) von hoher Relevanz für den Patienten und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung muss unterbunden werden.

Zur Vermeidung irreparabler Folgen für die Sehfunktion ist die Heilung von Hornhautdefekten sowie die Verhinderung einer Progression der Erkrankung entsprechend der Leitlinie „Diagnose und Management der neurotrophen Keratitis“ [2] das primäre Ziel einer NK-Therapie der Stadien 2 und 3. Im Besonderen geht es bei Vorliegen eines PED um die Verhinderung einer stromalen Beteiligung mit einer Bildung eines Hornhautgeschwürs, bei Vorliegen eines Hornhautulcus um die Verhinderung einer Einschmelzung des Stromas und einer Hornhautperforation. Letzteres stellt einen medizinischen Notfall dar.

Bei dem Endpunkt vollständige Heilung der NK des Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) handelt es sich um den primären Endpunkt der Studien [9; 10]. Die Evaluation der Heilung erfolgte durch unabhängige, verblindete Experten eines zentralen Reading Centers anhand von klinischen Bildern einer mit Fluorescein angefärbten Hornhaut. Die Färbung der Hornhaut mit Fluorescein ist eine etablierte und verlässliche Methode zum Nachweis und der Überwachung von Hornhautdefekten [20; 21]. Der Farbstoff reichert sich in defekten Hornhautpartien an und macht sie somit sichtbar.

Für das Vorliegen einer vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwüre lagen zwei unterschiedliche Definitionen der Zulassungsbehörden EMA und FDA vor. Nach Definition der EMA liegt eine vollständige Heilung vor, wenn der größte Durchmesser der Fluoresceinfärbung kleiner 0,5 mm beträgt. Dies begründet sich auf der Tatsache, dass in etwa 79 % der Fälle eine gesunde, nicht beschädigte Hornhaut ebenfalls einzelne, gestreute und punktuell auftretende Fluoresceinfärbungen zeigt [22-25]. Nach Definition der FDA liegt eine vollständige Heilung vor, wenn innerhalb des ursprünglichen PED oder Hornhautgeschwüre keine Färbung mehr vorhanden ist (sogenanntes „zero staining“) und gleichzeitig keine persistenten Färbungen in anderen Bereichen der Hornhaut vorhanden sind. Die geplanten Analysen zu der von der FDA geforderten Definition von Heilung waren nicht Bestandteil der Studienberichte und wurden in einem separaten Addendum zu der US-amerikanischen Studie NGF0214 beschrieben [26]. Für die Studie NGF0212 erfolgten die Analysen *post hoc* anhand der gleichen Kriterien wie in Studie NGF0214. Die Ergebnisse zu der FDA-Endpunktdefinition wurden für beide Studien in einem separaten Dokument beschrieben [27].

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre nach 8-wöchiger Therapie berichtet (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode). Eine Behandlungsperiode von 8 Wochen wurde sowohl von der EMA als auch vom G-BA als ausreichend angesehen [28]. Die Darstellung erfolgt über das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR). Für den Endpunkt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Cenegermin vom 21.09.2016 [28] hat der G-BA ausgeführt, dass eine vollständige Abheilung der Hornhautläsionen patientenrelevant

sein kann, sofern diese mit einer spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen verbunden ist. Vor dem Hintergrund des beschriebenen asymptomatischen Verlaufs der Erkrankung ist diese Definition der Kopplung einer Patientenrelevanz an spürbare Symptome nicht angemessen.

Zeit bis zur vollständigen Heilung

Neben einer Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre ist auch die Geschwindigkeit der Heilung für den Patienten relevant. Heilt ein PED oder ein Hornhautgeschwür schneller ab, so bedeutet das eine Verkürzung der Krankheitsdauer nach Therapiebeginn, was nach § 35a SGB V ein patientenrelevanter Effekt ist. Eine kürzere Krankheitsdauer verringert gleichzeitig die Krankheitslast und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, was gemäß G-BA einen relevanten Effekt für den Patienten darstellt. Die Zeit bis zur vollständigen Heilung wurde als explorativer Endpunkt erfasst und über eine Kaplan-Meier-Analyse von Baseline zu Woche 8 dargestellt.

Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA um ≥ 15 EDTRS-Buchstaben

Die Hornhaut trägt mit einem Anteil von 65 bis 75 % zur gesamten Bildfokussierung des Auges bei. Da bei einer NK der Stadien 2 (PED) und 3 (Hornhautgeschwüre) aufgrund der Eintrübungen und der Verletzungen der Hornhaut auch das Sehvermögen beeinträchtigt sein kann, stellt die Verbesserung der Sehschärfe daher eine Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Bisher wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA keine Leitlinien zu Wirksamkeitsendpunkten in der Augenheilkunde veröffentlicht. Es liegen derzeit lediglich Zusammenfassungen eines Workshops zur regulatorischen Bewertung von ophthalmologischen Studien vor. Die Erhebung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) ist das am weitesten verbreitete und anerkannte Maß für die Funktion des Auges. Im Rahmen klinischer Studien ist die Erhebung der BCDVA mit ETDRS-Tafeln der von den Zulassungsbehörden allgemein anerkannte Standard [29-31]. Im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Cenegermin vom 21.09.2016 hat der G-BA ebenfalls ausgeführt, dass eine Verbesserung der Sehfunktion oder eine Sehfunktionserhaltung auf gleichbleibendem Niveau, darstellbar durch die Sehschärfe um jeweils ≥ 10 oder ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist [28].

Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 8 Wochen gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Stellt eine Verbesserung von 10 Buchstaben, in etwa die minimale durch den Patienten wahrgenommene Sehschärfe dar, so handelt es sich bei einer Verbesserung um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben um einen deutlichen patientenrelevanten Behandlungseffekt nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA.

Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs

Eine Verschlechterung eines PED oder Hornhautgeschwürs ist aufgrund des oben beschriebenen Krankheitsverlaufes und der Folgeschäden (Perforation der Hornhaut, bis hin zum Verlust des Auges und damit dem Verlust der Sehkraft) als patientenrelevant anzusehen.

Eine im Verlauf der Behandlung auftretende Verschlechterung eines PED oder Hornhautgeschwürs bedingte aufgrund des hohen Risikos für Folgeschäden einen Abbruch der Studie. Entsprechend ist der Anteil an Patienten mit einer Progression der Erkrankung ein patientenrelevanter Endpunkt. Nach Kapitel 5, § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA entspricht daher auch eine Reduktion des Anteils an Patienten mit einer weiteren Verschlechterung der Erkrankung einer Besserung des Gesundheitszustandes. Der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwüre wird im Dossier nach 8 Wochen Therapie dargestellt und als kombinierter Endpunkt bestehend aus „Verschlechterung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm“, „Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“, „Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation“, „Infektion“ und/oder „andere Gründe“ berichtet. Die Evaluation einer Verschlechterung erfolgte in den Studien durch den jeweiligen Prüfarzt mit Hilfe der Spaltlampenuntersuchung. Die Darstellung des Endpunktes bezieht sich auf den relevanten Auswertzeitpunkt nach 8 Wochen Therapie.

Weiterhin werden alle einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts berichtet:

- Verschlechterung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm

Dies ist die minimale Größe, die im Rahmen der Spaltlampenuntersuchung erfasst werden kann. Aufgrund der beschriebenen Folgeschäden einer fortschreitenden Erkrankung ist die Vergrößerung des PED oder der Hornhautgeschwüre zu verhindern.

- Verschlechterung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation

Aufgrund der beschriebenen Folgeschäden einer fortschreitenden Erkrankung ist die Progression des PED oder der Hornhautgeschwüre bis zur Hornhauteinschmelzung und insbesondere bis zur Hornhautperforation, die einer medizinischen Notfallbehandlung bedarf, zu verhindern.

- Verschlechterung aufgrund einer Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben

Laut EMA gilt eine Veränderung der BCDVA um ± 5 ETDRS-Buchstaben als keine relevante Veränderung der Sehschärfe [30], daher wurde für die Abnahme der BCDVA ein Wert von > 5 ETDRS-Buchstaben festgelegt.

- Verschlechterung aufgrund einer Infektion

Infektionen wurden vom G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches als patientenrelevant eingestuft [28].

- Andere Gründe (z. B. Hornhautvaskularisation, Herpes-Rezidiv, Keratopathia superficialis punctata, Bildung weiterer Hornhautläsionen, Rezidiv)

Gesundheitszustand anhand des Items European Quality of Life-5 Dimension-Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Der durch die Erkrankung bedingte Gesundheitszustand wurde durch den Patienten selbst anhand des EQ-5D-5L-Fragebogens ermittelt. Der EQ-5D wurde von der European Quality of Life (EuroQol)-Gruppe validiert und wird als international standardisiertes, krankheitsübergreifendes Indexinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien verwendet. Die EQ-5D VAS ist eine validierte Komponente des EQ-5D, die den allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bewertet [32]. Er gehört zur Kategorie Morbidität und liefert patientenrelevante Ergebnisse, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Die EQ-5D VAS wurde in mehreren Verfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft. Im Dossier wird der Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS nach 8-wöchiger Therapie (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode) im Vergleich zu Baseline berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Veränderung des National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)-Gesamtscore**

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird von der EMA explizit als sekundärer Studienendpunkt empfohlen [33]. Die Patientenrelevanz der Lebensqualität ergibt sich unmittelbar aus Kapitel 5 § 3 Abs. 1 VerFO des G-BA.

Die Beurteilung der Wirksamkeit von Cenegermin im Hinblick auf die visusbezogene Lebensqualität erfolgte über die Erhebung des Gesamtscores des NEI VFQ-25-Fragebogens. Der NEI VFQ-25 wurde durch das National Eye Institute entwickelt und für verschiedene Augenerkrankungen validiert [34] und ist derzeit das meistgenutzte und am besten validierte psychometrische Instrument zur Begutachtung der visusbezogenen Lebensqualität. Der NEI VFQ-25 umfasst insgesamt 25 Einzelfragen und besteht aus den drei Teilen „Allgemeine Gesundheit und Sehvermögen“ (vier Fragen), „Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten“ (12 Fragen) und „Reaktion auf Sehprobleme“ (neun Fragen) [35]. Der Fragebogen wurde in der jeweiligen Landessprache bereitgestellt und durch den Patienten selbst vor jeder Augenuntersuchung ausgefüllt. Die Evaluation der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte über die Veränderung des Gesamtscores von Baseline zu Woche 8 (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode).

Sicherheit

Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden für die Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Cenegermin herangezogen: okulare Verträglichkeit, unerwünschte

Ereignisse (UEs), Therapieabbrüche aufgrund von UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), inklusive UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse).

Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score

Die Verträglichkeit von Cenegermin wurde in den Studien als explorativer Sicherheitsendpunkt über die Änderung des Gesamtsymptom-Scores zur Augenverträglichkeit sowie anhand der sieben Einzelsymptome (Subskalen) erfasst. Die sieben Symptome umfassten: Fremdkörpergefühl, Brennen oder Stechen, Juckreiz, Augenschmerzen, klebriges Gefühl, verschwommenes Sehen, Lichtscheu. Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zugeordnet werden. Daher besteht kein Zweifel an der Patientenrelevanz. Die Messung der Symptome erfolgte durch den Patienten vor jeder Augenuntersuchung auf einer VAS von 0 bis 100 mm (stärkste vorstellbare Empfindung) [36]. Die VAS ist ein allgemein akzeptiertes, valides und reliables Instrument zur Messung subjektiver Empfindungen. Der Gesamtsymptom-Score sowie die einzelnen Subskalen-Scores wurden nur für das Studienauge analysiert. Im Dossier wird der Endpunkt als Veränderung von Baseline zu Woche 8 (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode) über den Least Squares Mean (LSM) und über Hedges'g dargestellt.

UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs, SUEs und UEs von besonderem Interesse

Die Verträglichkeit im Sinne von UEs ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten: § 2 Abs. 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [16]. Diese Aussage deckt sich mit dem Methodenpapier des IQWiG, das die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt [12].

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 15.1 in Studie NGF0212, Version 19.0 in Studie NGF0214) klassifiziert und zusätzlich nach System Organ Classes (SOCs) differenziert. Alle UEs wurden ebenfalls nach Schweregrad differenziert (leicht, moderat, schwer).

Zudem wurden UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, SUEs und UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse) erfasst.

Ein unter der Behandlung aufgetretenes SUE wurde definiert als jegliches, unabhängig von der Studienmedikation aufgetretenes, unerwünschtes, lebensbedrohliches oder tödliches Ereignis,

das zu einer stationären Krankenhausbehandlung oder einer persistierenden Behinderung/Handlungsunfähigkeit führt.

UEs von besonderem Interesse waren definiert als UEs, die für die Indikation als auch für das zu bewertende Arzneimittel der betrachteten Produktklasse typisch sind. Das Auftreten von lokalen Nebenwirkungen am Auge stellt – als spezifische Betrachtung charakteristischer UEs bei der topischen Behandlung der NK – jeweils einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die UEs von besonderem Interesse wurden innerhalb der Studien als SUEs gewertet; diese Ereignisse mussten nicht zwangsläufig in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die folgenden UEs wurden als visusbedrohende Ereignisse erfasst:

- UE, welches eine Abnahme der Sehschärfe um > 30 ETDRS-Buchstaben oder $> + 0,6$ Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (LogMAR) bewirkte (im Vergleich zur letzten Beurteilung der Sehschärfe) und länger als eine Stunde andauerte.
- UE, welches eine Verschlechterung der Sehschärfe in dem Ausmaß zur Folge hatte, dass maximal nur noch eine Lichtwahrnehmung möglich war oder schlimmer und länger als eine Stunde andauerte.
- UE, welches eine chirurgische Intervention erforderlich machte (z. B. konventionelle Operation, Glaskörperpunktion oder Biopsie mit intravitrealen (IVT)-Injektionen von Antiinfektiva, Laser oder Kryoretinopexie mit Gas) um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.
- UE, welches mit schweren intraokularen Entzündungen assoziiert war (d. h. 4 + Augenvorderkammer Zellen/Tyndall oder 4 + Vitritis).
- UE, welches nach Ermessen des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.

Die Auswertung erfolgt für alle beschriebenen UEs, die in der 8-wöchigen KBP erfasst wurden.

In den Studien NGF0212 (Phase I, Phase II) und NGF0214 wurden über die vorgenannten Endpunkte hinaus weitere Endpunkte erhoben, die jedoch im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt werden, da sie nicht direkt patientenrelevant sind. Sie finden sich in den jeweiligen Studienberichten in Modul 5 [9; 10].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien NGF0212 (Phase II) und NGF0214 waren aufgrund der gleichen Fragestellung, des Designs, der Studienpopulation, der Intervention und der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend vergleichbar.

Die Meta-Analyse basiert auf den aggregierten Daten der Einzelstudien. Die Analyse bezieht sich auf die Intention-to-Treat (ITT)-Population und wurde mit SAS (Version 9.4) und dem Makro „METAANAL“ durchgeführt.

Alle Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach DerSimonian und Laird und mit festen Effekten. Wie gemäß Dossiervorlage gefordert, werden Therapieeffekte

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

für binäre Endpunkte je Einzelstudie anhand des RR, des OR und der ARR dargestellt. Für die meta-analytische Zusammenfassung binärer Endpunkte wurde – entsprechend der Präferenz des IQWiG – das RR als Effektmaß gewählt. Bei Ereigniszahlen von $\leq 1\%$ in mindestens einem Studienarm wird anstelle des Relativen Risikos das Peto-OR verwendet und mit Hilfe der Peto-Methode zusammengefasst [37]. Für kontinuierliche Variablen werden Differenzen der LSM berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wird neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des 95%-Konfidenzintervall (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, verlangt man, dass das 95%-KI vollständig auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegen muss [38]. Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren lassen und keine Responderanalysen vorliegen, werden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Als Irrelevanzgrenze für das Hedges' g wird 0,2 herangezogen. Für den „time to event“ Endpunkt wurden die Ergebnisse anhand des Hazard Ratios (HR) dargestellt inklusive Kaplan-Meier-Plots. Für die Meta-Analysen der Hazard Ratios wurde der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sowie die Gesamtschätzer werden in Form von Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Der Gesamtschätzer wird nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens interpretiert, wenn keine zu große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wird ein p-Wert kleiner 0,05 für den Heterogenitätstest zugrunde gelegt. Zur Quantifizierung der Heterogenität werden zusätzlich das I^2 -Maß sowie das τ^2 -Maß (die geschätzte Varianz zwischen den Effekten der Studien) angegeben.

Wenn sich die geschätzten Effekte auf Basis dieser Kriterien als zu heterogen erweisen, wird der Gesamtschätzer nur dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Effekte als deutlich gleichgerichtet interpretiert werden können. Dies ist für die drei Studien dann der Fall, wenn alle einen signifikanten Effektschätzer aufweisen [12].

In Hinblick auf Subgruppenanalysen werden neben den Interaktionstests auf Einzelstudien-ebene auch Interaktionstests auf der Ebene der Meta-Analyse durchgeführt. Der Gesamtschätzer wird nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens interpretiert, wenn keine zu große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wird ein p-Wert kleiner 0,2 für den Heterogenitätstest zugrunde gelegt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren, wie z. B dem Ersetzen fehlender Werte.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus der Hauptanalyse wurden in der Studie NGF0212 (Phase I, Phase II) die folgenden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Imputation auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt abschätzen zu können:

- Die Imputation fehlender Daten als „keine vollständige Heilung“ – diese ursprünglich als Sensitivitätsanalyse geplante Auswertung stellt Ergebnisse der ITT Population dar und wird daher für das Dossier herangezogen.
- Multiple Imputation für fehlende Daten zu „vollständige Heilung“

In der Studie NGF0214 wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen geplant:

- Observed case-Analyse unter Ausschluss der Patienten, die vor Woche 4 aus der Studie ausgeschieden sind (Effekt eines frühen Studienabbruchs)
- WOCF-Imputation (fehlende Daten zum Endpunkt „vollständige Heilung“ wurden als „keine vollständige Heilung“ gewertet) unter Ausschluss der Patienten, die vor dem jeweiligen Studienbesuch aus der Studie ausgeschieden sind
- WOCF-Imputation „keine vollständige Heilung“ für alle behandelten Patienten mit fehlendem Wert zum Endpunkt „vollständige Heilung“ in Woche 8 – diese ursprünglich als Sensitivitätsanalyse geplante Auswertung stellt Ergebnisse der ITT Population dar und wird daher für das Dossier herangezogen.
- Multiple Imputation fehlender Daten vor einem Studienabbruch unter Ausschluss der Patienten, die vor dem jeweiligen Studienbesuch aus der Studie ausgeschieden sind (aufgrund nur eines Patienten mit einem fehlenden Wert, der nicht vor Woche 8 aus der Studie ausgeschieden ist, wurde diese Analyse jedoch nicht durchgeführt)
- Multiple Imputation fehlender Daten zu „vollständiger Heilung“ in Woche 8 für alle behandelten Patienten der ITT-Population (ohne Einschränkung auf Patienten, die nicht vor Woche 8 aus der Studie ausgeschieden sind)

- Ausschluss Zentrum Nr. 09 (Universität Miami, Florida) von der Auswertung des primären Endpunkts „vollständige Heilung – LOCF“ aufgrund einer zeitweiligen GCP (Good Clinical Practice)-non-Compliance

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für beide Studien ausschließlich Ergebnisse der ITT-Population herangezogen und daher auf die Darstellung aller Sensitivitätsanalysen, welche auf abweichenden Patientenzahlen beruhen, verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifikation möglicher Effekte, die zu einer Modifikation der Ergebnisse in einer Teilpopulation führen können. Es soll insbesondere die Fragestellung

geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt [12]. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Diese werden aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Hierbei wird ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis als Beleg für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) wird in diesem Dossier daher lediglich als Ausgangspunkt für die Überprüfung einer möglichen Effektmodifikation herangezogen. Liegt ein positiver Interaktionstest vor, werden zusätzlich die folgenden aus dem Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie aus einem Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen zu Subgruppenanalysen abgeleiteten Kriterien geprüft [39; 40]:

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Gemäß den Anforderungen des Nutzendossiers sind zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren *a priori* festgelegte Subgruppenanalysen immer zu berichten. Im Studienprotokoll der Studie NGF0212 war in beiden Phasen eine Subgruppe (punktuelle Okklusion), in der Studie NGF0214 keine Subgruppe *a priori* definiert. Bei der punktuellen Okklusion handelt es sich um einen Verschluss des Tränensacks im medialen Augenwinkel. In Studie NGF0212 wurde ein potenzieller Einfluss einer punktuellen Okklusion auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs Cenegermin in einer Subgruppenanalyse untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass eine punktuelle Okklusion in der Studie NGF0212 keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, wurde diese Subgruppenanalyse in Studie NGF0214 nicht geplant. Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte diese Subgruppenanalyse *post hoc*.

Ergänzend werden in dem vorliegenden Dossier die Ergebnisse der in der folgenden Tabelle 4-6 dargestellten *post hoc* durchgeführten Subgruppen berichtet. Für alle genannten Subgruppenanalysen werden ausschließlich solche Trennpunkte verwendet, die im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Der Trennpunkt für die Subgruppen der Kategorie „Alter“ der Patienten teilt diese in Gruppen ein, die den gebräuchlichen Alterseinteilungen entsprechen. Bei der Subgruppenkategorie „Stadium der Erkrankung“ handelt es sich um die allgemein anerkannte Klassifizierung nach Schwere der Erkrankung. Für die Subgruppenkategorie „Ursache der NK“ erfolgt die Unterteilung anhand der vier häufigsten

Ätiologien Herpesvirus-Infektionen (Herpes simplex oder Herpes zoster), iatrogene NK (therapieinduziert), direkte Schädigung des Nervus Trigeminus auf höherer Ebene (Nukleus, Ramus ophthalmicus etc.) bedingt durch neurochirurgische Prozeduren, intrakranielle raumfordernde Läsionen oder Schlaganfälle, systemische Erkrankungen (Diabetes) sowie andere (siehe Tabelle 4-6) [18; 41]. Zudem erfolgte eine Subgruppenanalyse für eine mögliche Effektmodifikation durch eine ophthalmologische Begleitmedikation. Die nach Modulvorlage geforderte Subgruppenanalyse nach Zentrumseffekte wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Studienzentrum als nicht sinnvoll erachtet (Studie NGF0212 in 34 von 39 Zentren, Studie NGF0214 in allen Zentren weniger als 10 Patienten).

Tabelle 4-6: Übersicht Subgruppenanalysen – Studien NGF0212 und NGF0214

Subgruppenmerkmal	NGF0212	NGF0214
Punktuelle Okklusion (Ja vs. Nein)	<i>A priori</i>	<i>Post hoc</i>
Alter (< 65 Jahre; ≥ 65)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Abstammung (Weiße vs. Schwarz-/Afroamerikaner vs. Andere)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Stadium der Erkrankung (Stadium 2 vs. Stadium 3)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Ursache der NK (Herpesvirus-Infektionen vs. iatrogene NK* vs. Schäden Nervus Trigeminus [#] vs. systemische Erkrankungen ⁺ vs. Andere ⁺⁺)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Ophthalmologische Begleitmedikation (Ja vs. Nein)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
*therapieinduziert, [#] direkte Schädigung des Nervus Trigeminus auf höherer Ebene bedingt durch neurochirurgische Prozeduren oder intrakranielle raumfordernde Läsionen, Schlaganfälle, ⁺ Diabetes, ⁺⁺ Trockenes Auge, nicht-virale Infektion, Atopische Dermatitis, Verätzung durch Kalk, Verätzung, Chemische Verletzung, Chemische Verletzung durch Kaliumhydroxid, Gesichtslähmung durch Masern in der Kindheit, Galdenhar Syndrom, Hypästhesie der Hornhaut, Ischämischer Schlaganfall, Lagophthalmus, Miller-Fisher Syndrom, Pemphigiod, Vernarbendes Pemphigoid, Zustand nach Schlaganfall, Verminderte Hornhautsensibilität bei Schlaganfall, Unbekannte Herkunft, Sinusvenenthrombose, Virale Bindehautentzündung, Hornhautdystrophie, Hornhautulcus, infektiöse Keratitis, Stammzelldefizienz, Stevens-Johnson Syndrom, Sjögren Syndrom NK = neurotrophe Keratitis		

Lag ein Beleg für eine Interaktion vor, wurden die Ergebnisse wie folgt dargestellt:

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Es werden die Signifikanztests zum Behandlungsunterschied zwischen den Therapiearmen sowie die vom G-BA geforderten Effektmaße dargestellt.

Für das Phase-I-Segment der Studie NGF0212 werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die geringe Anzahl an Patienten und die damit einhergehenden sehr geringen Ereigniszahlen keine sinnvoll interpretierbaren Analysen erlauben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NGF0212 REPARO	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen	10 µg/ml Cenegermin, 20 µg/ml Cenegermin, Vehikel
NGF0214	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	20 µg/ml Cenegermin, Vehikel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 27.09.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Es wurden keine Studien ausgeschlossen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

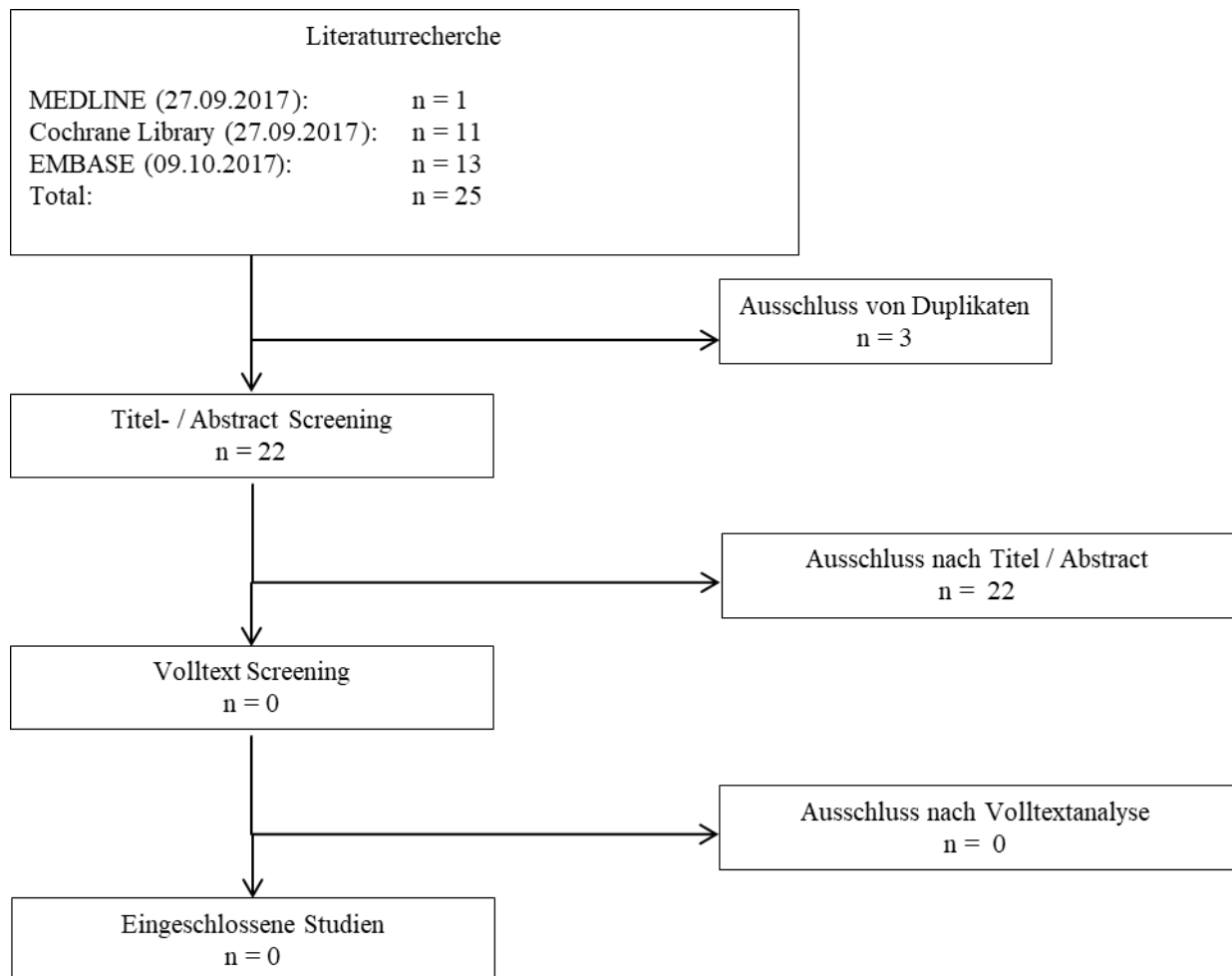


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 25 Treffer in den Datenbanken erzielt. Nach dem Ausschluss von drei Duplikaten wurden 22 Publikationen anhand von Titel und Abstract bewertet. Es konnten keine Treffer für eine Volltextsichtung identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NGF0212 REPARO	Clinicaltrials.gov [42] ICTRP [43] EU-CTR [44]	ja	ja	abgeschlossen
NGF0214	Clinicaltrials.gov [45] ICTRP [46]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Informationen bezieht sich auf den 27.09.2017.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich

der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Vehikel-kontrolliert						
NGF-0212 REPA-RO	ja	ja	nein	ja [9]	ja [42-44]	nein
NGF-0214	ja	ja	nein	ja [10]	ja [45; 46]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NGF0212	RCT, multizentrisch, doppelblind, Vehikel-kontrolliert, parallel	Erwachsene, NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhaut- geschwüre)	Phase I: n = 18 <u>Kohorte 1:</u> n = 9 Cenegermin 10 µg/ml (n = 7) Vehikel (n = 2) <u>Kohorte 2:</u> n = 9 Cenegermin 20 µg/ml (n = 7) Vehikel (n = 2) Phase II: n = 156 Cenegermin 10 µg/ml (n = 52) Cenegermin 20 µg/ml (n = 52) Vehikel (n = 52)	Kontrollierte Behandlungsperiode: 8 Wochen Unkontrollierte Behandlungsperiode: 8 Wochen Follow-up-Periode: 48 Wochen	Ort: Italien (9 Zentren), Spanien (7 Zentren), Deutschland (6 Zentren), UK (6 Zentren), Frankreich (5 Zentren), Polen (2 Zentren), Portugal (2 Zentren), Belgien (1 Zentrum), Ungarn (1 Zentrum) Studienzeitraum: 01/2013 – 07/2015	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder des Hornhautgeschwürs (gemäß EMA- Definition*) nach 4 Wochen – zentrales Reading Center Sekundäre Endpunkte: • Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder des Hornhautgeschwürs (gemäß EMA- Definition*) nach 6 und 8 Wochen – zentrales Reading Center; • Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) zu Woche 8 gegenüber Baseline; • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 4, 6 und 8 Wochen; • Anteil Patienten mit einer Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder einer Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS- Buchstaben und/oder einer Progression der Läsionstiefe bis zur

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder einer Infektion und/oder anderer Gründe nach 8 Wochen; Explorative Endpunkte: • Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder des Hornhautgeschwürs; • Veränderung im EQ-5D von Baseline zu Woche 8; • Veränderung im NEI VFQ-25-Gesamtscore von Baseline zu Woche 8; Sicherheit: Primäre Sicherheitsendpunkte: UEs; SUEs; Therapieabbrüche wegen UEs; UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse); Weitere Sicherheitsendpunkte: VAS für die okulare Verträglichkeit
NGF0214	RCT, multizentrisch, doppelblind, Vehikel-kontrolliert, parallel	Erwachsene, NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre)	N = 48 Cenegermin (n = 24) Vehikel (n = 24)	KBP: 8 Wochen UBP: 8 Wochen FUP: 24 Wochen	USA 11 Zentren Studienzeitraum: 5/2015 – 08/2016	Primärer Endpunkt: Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs (gemäß EMA-Definition*) nach 8 Wochen – zentrales Reading Center

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Zusätzliche prädefinierte Analyse: Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs (gemäß FDA- Definition[#]) nach 8 Wochen – zentrales Reading Center Sekundäre Endpunkte: • Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs (gemäß EMA- Definition*) nach 4 und nach 6 Wochen – zentrales Reading Center; • Zusätzliche prädefinierte Analyse: Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs (gemäß FDA- Definition[#]) nach 4 Wochen – zentrales Reading Center; • Anteil Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs (gemäß EMA- Definition*) nach 4, 6 und 8 Wochen – Prüfarzt; • Veränderung der BCDVA in Woche 8 gegenüber Baseline; • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA um

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 4, 6 und 8 Wochen; • Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Hornhautsensibilität nach 4, 6 und 8 Wochen; • Anteil Patienten mit einer Verschlechterung der NK in Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder einer Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder einer Infektion und/oder anderer Gründe nach 8 Wochen Weitere Analysen: • Veränderung des NEI VFQ-25-Scores von Baseline zu Woche 8 und 16 sowie Follow-up-Woche + 4; • Veränderung des EQ-5D-Scores von Baseline zu Woche 8 und 16 sowie Follow-up-Woche + 4; Sicherheit: • Auftreten von UEs, SUEs, UEs von

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse); .
Die Dosierung 10 µg/ml Cenegermin ist nicht zulassungskonform und wird daher nicht im Dossier betrachtet. *Vollständige Heilung gemäß EMA-Definition: größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs < 0,5 mm, #Vollständige Heilung gemäß FDA-Definition: keine Färbung im Bereich des PED oder Hornhautgeschwüre mehr vorhanden (zero staining) und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen. ++Pathologie nicht mehr nachweisbar, vollständige Abheilung (keine Färbung mehr vorhanden) BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, EMA = European Medicines Agency, EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, KBP = kontrollierte Behandlungsperiode, NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, rhNGF = recombinant human Nerve Growth Factor, NK = Neurotrophe Keratitis, PED = persistierender epithelialer Defekt, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = unerwünschtes Ereignis, VAS = visuelle Analogskala						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cenegermin-Gruppe	Vehikel-Gruppe	Behandlung
NGF0212 REPARO	Phase I und -II: 10 µg/ml* oder 20 µg/ml Cenegermin ohne L-Methionin [#] Jeweils 6 x täglich 1 Tropfen (35 µl)	Phase I und -II: Vehikel ohne L-Methionin* 6 x täglich 1 Tropfen (35 µl)	Die Patienten erhielten ihre Medikation als Einmal-Präparationen (gefrorene Lösung in Ampullen) in einem wöchentlichen Behandlungs-Set bestehend aus 7 Boxen mit 6 Ampullen über einen Zeitraum von 8 Wochen.
NGF0214	20 µg/ml Cenegermin inkl. L-Methionin [#] 6 x täglich 1 Tropfen (35 µl)	Vehikel mit L-Methionin* 6 x täglich 1 Tropfen (35 µl)	Die Patienten erhielten ihre Medikation als Einmal-Präparationen (gefrorene Lösung in Ampullen) in einem wöchentlichen Behandlungs-Set bestehend aus 7 Boxen mit 6 Ampullen über einen Zeitraum von 8 Wochen.
*Cenegermin in der Dosis 10 µg/ml ist nicht zulassungskonform und wird im vorliegenden Dossier nicht weiter dargestellt, [#] L-Methionin (Antioxidans)			

Zwischen den Studien NGF0212 und NGF0214 unterscheidet sich die Zusammensetzung der Studienmedikationen. In beiden Studien handelt es sich um konservierungsmittelfreie Formulierungen. In der Studie NGF0214 ist L-Methionin als Antioxidans zur Stabilisierung des Wirkstoffs Bestandteil der Arzneimittelformulierung. L-Methionin wurde in gleicher Menge auch dem Vehikel hinzugefügt. In der Studie NGF0212 enthält die Testintervention diesen Hilfsstoff nicht. In einer von der EMA geforderten separaten Inter-Study-Analyse wurde gezeigt, dass L-Methionin als Hilfsstoff keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin hat. Von der EMA wurden die Ergebnisse der Studien als vergleichbar angesehen [11]. Demnach bestehen keine Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Cenegermin-Formulierungen der Studien.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NGF0212 (Phase I, Phase II)

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Studie NGF0212 Phase I	N = 7	N = 2
Alter (Jahre)		
n	7	2
MW (SD)	52,0 (17,24)	45,0 (15,56)
Median	55,0	45,0
Min; Max	24; 71	34; 56

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Altersgruppe		
< 65 Jahre	5 (71,4)	2 (100)
≥ 65 Jahre	2 (28,6)	0
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	4 (57,1)	1 (50,0)
Männlich	3 (42,9)	1 (50,0)
Rasse, n (%)		
Asiatisch	0	0
Schwarz oder Afroamerikaner	0	0
Weiß	6 (85,7)	2 (100,0)
Hawaiianer (nativ) oder anderer Pazifikinsulaner	0	0
Andere	0	0
Nicht verfügbar	1 (14,3)	0
Rassengruppe, n (%)		
Weiß	6 (85,7)	2 (100,0)
Schwarz	0	0
Andere	1 (14,3)	0
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	0	0
Kein Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	6 (85,7)	2 (100,0)
Nicht verfügbar	1 (14,3)	0
Ursache der NK		
Herpes-Infektionen (simplex oder zoster)	2 (28,2)	1 (50,0)
Iatrogene Augenschäden	2 (28,2)	0
Trigeminusschäden	1 (14,3)	0
Systemische Erkrankung [#]	2 (28,2)	1 (50,0)
Andere	0	0
Punktuelle Okklusion		
Ja	0	1 (50,0)
Nein	7 (100,0)	1 (50,0)
Nicht verfügbar	0	0

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Klassifikation der NK		
Stadium 2	5 (71,4)	2 (100,0)
Stadium 3	2 (28,6)	0
Vorbehandlung*		
Künstliche Tränen, Gele oder Salben	6 (85,7)	1 (50,0)
Konservierungsmittelfreie künstliche Tränen, Gele oder Salben	4 (57,1)	1 (50,0)
Topische Antibiotika	4 (57,1)	1 (50,0)
Autologe Serum-Augentropfen	2 (28,6)	0
Andere	2 (28,6)	0
Therapeutische Kontaktlinsen	1 (14,3)	1 (50,0)
Amnionmembran-Transplantation	0	0
Ophthalmologische Begleitmedikation*		
Mindestens eine Medikation	3 (42,9)	0
Hyaluronsäure	0	0
Dexpanthenol	1 (14,3)	0
Antibiotika	0	0
Andere Antiinfektiva	0	0
Virostatika	0	0
Kortikosteroide	1 (14,3)	0
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Alter (Jahre)		
MW (SD)	62,5 (14,01)	60,4 (16,78)
Median	63,5	60,5
Min; Max	18; 95	23; 91
Altersgruppe		
< 65 Jahre	28 (53,8)	31 (59,6)
≥ 65 Jahre	24 (46,2)	21 (40,4)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	30 (57,7)	35 (67,3)
Männlich	22 (42,3)	17 (32,7)
Rasse, n (%)		
Asiatisch	0	1 (1,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	0	1 (1,9)
Weiß	51 (98,1)	45 (86,5)
Hawaiianer (nativ) oder anderer Pazifikinsulaner	0	0
Andere	0	0
Nicht verfügbar (N/A)	1 (1,9)	5 (9,6)
Rassengruppe, n (%)		
Weiß	51 (98,1)	45 (86,5)

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Schwarz	0	1 (1,9)
Andere	1 (1,9)	6 (11,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	9 (17,3)	5 (9,6)
Kein Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	42 (80,8)	41 (78,8)
Nicht verfügbar (N/A)	1 (1,9)	6 (11,5)
Abstammung, n (%)		
Nicht verfügbar (N/A)	1 (1,9)	5 (9,6)
Weißer	51 (98,1)	45 (86,5)
Schwarzafrikaner oder Afro-Amerikaner	0 (0,0)	1 (1,9)
Asiaten	0 (0,0)	1 (1,9)
Ursache der NK		
Herpes-Infektionen (simplex oder zoster)	12 (23,1)	18 (34,6)
Iatrogene Augenschäden	13 (25,0)	11 (21,2)
Trigeminusschäden	8 (15,4)	7 (13,5)
Systemische Erkrankung [#]	8 (15,4)	4 (7,7)
Andere	11 (21,2)	12 (23,1)
Punktueller Okklusio		
Ja	2 (3,8)	3 (5,8)
Nein	49 (94,2)	49 (94,2)
Nicht verfügbar	1 (1,9)	0
Klassifikation der NK		
Stadium 2	27 (51,9)	28 (53,8)
Stadium 3	52 (48,1)	24 (46,2)
Ophthalmologische Vorbehandlung*		
Mindestens eine Medikation	51 (98,1)	51 (98,1)
Künstliche Tränen, Gele oder Salben	29 (55,8)	26 (50,0)
Konservierungsmittelfreie künstliche Tränen, Gele oder Salben	20 (38,5)	24 (46,2)
Topische Antibiotika	32 (61,5)	33 (63,5)
Autologe Serum-Augentropfen	5 (9,6)	5 (9,6)
Andere	20 (38,5)	28 (53,8)
Therapeutische Kontaktlinsen	23 (44,2)	11 (21,2)
Amnionmembran-Transplantation	5 (9,6)	3 (5,8)

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Ophthalmologische Begleitmedikation*		
Mindestens eine Medikation	19 (36,5)	7 (13,5)
Künstliche Tränen	1 (1,9)	0
Hyaluronsäure	1 (1,9)	2 (3,8)
Andere Antiinfektiva	4 (7,7)	2 (3,8)
Kortikosteroide	3 (5,8)	1 (1,9)
Virostatika	1 (1,9)	2 (3,8)
Antibiotika	3 (5,8)	3 (5,8)
Dexpanthenol	1 (1,9)	1 (1,9)
*Diabetes mellitus, *die häufigsten ophthalmologischen Begleitmedikationen in der KBP, Max. = Maximum, Min. = Minimum, MW = Mittelwert, N/A = not applicable – Ethnie und Abstammung wurden nicht in allen Ländern erhoben, NK = Neurotrophe Keratitis, SD = Standardabweichung Quelle: [13]		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NGF0214

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
Alter (Jahre)		
n	24	24
MW (SD)	65,9 (13,85)	64,5 (14,15)
Median	66,5	65,0
Min; Max	33; 94	35; 92
Altersgruppe		
< 65 Jahre	11 (45,8)	11 (45,8)
≥ 65 Jahre	13 (54,2)	13 (54,2)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	14 (58,3)	15 (62,5)
Männlich	10 (41,7)	9 (37,5)
Rasse, n (%)		
Asiatisch	1 (4,2)	0
Schwarz oder Afroamerikaner	3 (12,5)	2 (8,3)
Weiß	20 (83,3)	20 (83,3)
Hawaiianer (nativ) oder anderer Pazifikinsulaner	0	1 (4,2)
Andere	0	1 (4,2)
Nicht verfügbar (N/A)	0	0

	Cenegermin 20 µg/ml	Vehikel
Rassengruppe, n (%)		
Weiß	20 (83,3)	20 (83,3)
Schwarz	2 (8,3)	3 (12,5)
Andere	2 (8,3)	1 (4,2)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	0	1 (4,2)
Kein Hispanoamerikaner, Lateinamerikaner oder Spanier	20 (83,3)	19 (79,2)
Nicht verfügbar (N/A)	4 (16,7)	4 (16,7)
Ursache der NK, n (%)		
Herpes-Infektionen (simplex oder zoster)	11 (45,8)	8 (33,3)
Iatrogene Augenschäden	6 (25,0)	6 (25,0)
Trigeminusschäden	1 (4,2)	2 (8,3)
Systemische Erkrankung [#]	0	1 (4,2)
Andere	6 (25,0)	6 (25,0)
Punktueller Okklusion, n (%)		
Ja	1 (4,2)	8 (33,3)
Nein	23 (95,8)	16 (66,7)
Nicht verfügbar	0	0
Klassifikation der NK, n (%)		
Stadium 2	15 (62,5)	18 (75,0)
Stadium 3	9 (37,5)	6 (25,0)
Ophthalmologische Vorbehandlung*, n (%)		
Insgesamt	21 (91,3)	18 (75,0)
Künstliche Tränen	9 (39,1)	8 (33,3)
Ganciclovir	6 (26,1)	0 (0,0)
Moxifloxacin	4 (17,4)	6 (25,0)
Prednisolon Acetat	9 (39,1)	4 (16,7)
Ophthalmologische Begleitmedikation*		
Insgesamt	20 (87,0)	20 (83,3)
Künstliche Tränen	6 (26,1)	7 (29,2)
Aciclovir	9 (39,1)	5 (20,8)
Moxifloxacin Hydrochlorid	7 (30,4)	5 (20,8)
Prednisolon Acetat	4 (17,4)	3 (12,5)
Acetazolamid	3 (13,0)	2 (8,3)
[#] Diabetes mellitus, *die häufigsten ophthalmologischen Vor- und Begleitmedikationen in der KBP, Max. = Maximum, Min. = Minimum, MW = Mittelwert, N/A = not applicable – Ethnie und Abstammung wurden nicht in allen Ländern erhoben, NK = Neurotrophe Keratitis, SD = Standardabweichung Quelle: [10; 13]		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie NGF0212

Bei der Studie NGF0212 (REPARO) handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studie im Parallelgruppendedesign, bestehend aus einer Phase I und einer Phase II. Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von zwei unterschiedlichen Cenegermin-Dosierungen im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle.

In der Phase I wurden insgesamt 18 Patienten in zwei Kohorten randomisiert und jeweils im Verhältnis 7:2 auf die beiden Behandlungsgruppen Cenegermin und Vehikel-Kontrolle aufgeteilt. In Kohorte 1 erfolgte ein Vergleich von 10 µg/ml Cenegermin mit dem Vehikel, in Kohorte 2 ein Vergleich von 20 µg/ml Cenegermin mit dem Vehikel. Die beiden Cenegermin-Dosierungen wurden sequenziell von 10 µg auf 20 µg initiiert (nach Prüfung durch das Safety Review Team).

In der Phase II wurden insgesamt 156 Patienten im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf drei Behandlungsgruppen (10 µg/ml Cenegermin:20 µg/ml Cenegermin : Vehikel-Kontrolle) randomisiert. Im Unterschied zum Phase-I-Segment wurden die beiden Cenegermin-Dosierungen nicht sequenziell initiiert.

Beide Phasen der Studie beinhalteten eine 8-wöchige KBP sowie eine FUP von 48 Wochen. Patienten, die nach der 8-wöchigen KBP keine vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre aufwiesen und dem Kontrollarm zugeteilt waren, wurden in einer anschließenden UBP für weitere 8 Wochen mit Cenegermin therapiert (Behandlungswochen 9 – 16) (Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Dies wurde den Patienten aus ethischen Gründen ermöglicht, um chirurgische Prozeduren zu umgehen. Die UBP ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers, da es sich um eine unkontrollierte Behandlungsphase handelt. Patienten, die nach der 8-wöchigen KBP keine Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre aufwiesen und dem Cenegermin-Arm zugeteilt waren, erhielten keine weitere Behandlung mit der Studienmedikation. Sie wurden nach Ermessen des Prüfarztes mit jedweder nicht-experimentellen Therapie weiter behandelt. Patienten mit einer vollständigen Heilung, sowohl aus der KBP als auch der UBP, wurden in der FUP bei einem Rückfall eines PED oder Hornhautgeschwürs nach Ermessen des Prüfarztes einer Nachbehandlung mit Cenegermin gemäß ihrer ursprünglichen Baseline-Zuteilung unterzogen.

Es erfolgte ein Datenbankschluss, nachdem der letzte Patient eine dreimonatige FUP durchlaufen hatte. Ab diesem Zeitpunkt war die FUP entblindet. Die verbleibende offene Phase wird in diesem Dossier nicht dargestellt. Das Ende der Studie wurde erreicht, wenn entweder die Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde oder das Ende der Studie eintrat.

Mit Cenegermin behandelte Patienten, bei denen eine Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwüre eintrat, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten bei einer Verschlechterung in die UBP eintreten. Patienten mit einer weiteren Verschlechterung in dieser Periode wurden aus der Studie ausgeschlossen.

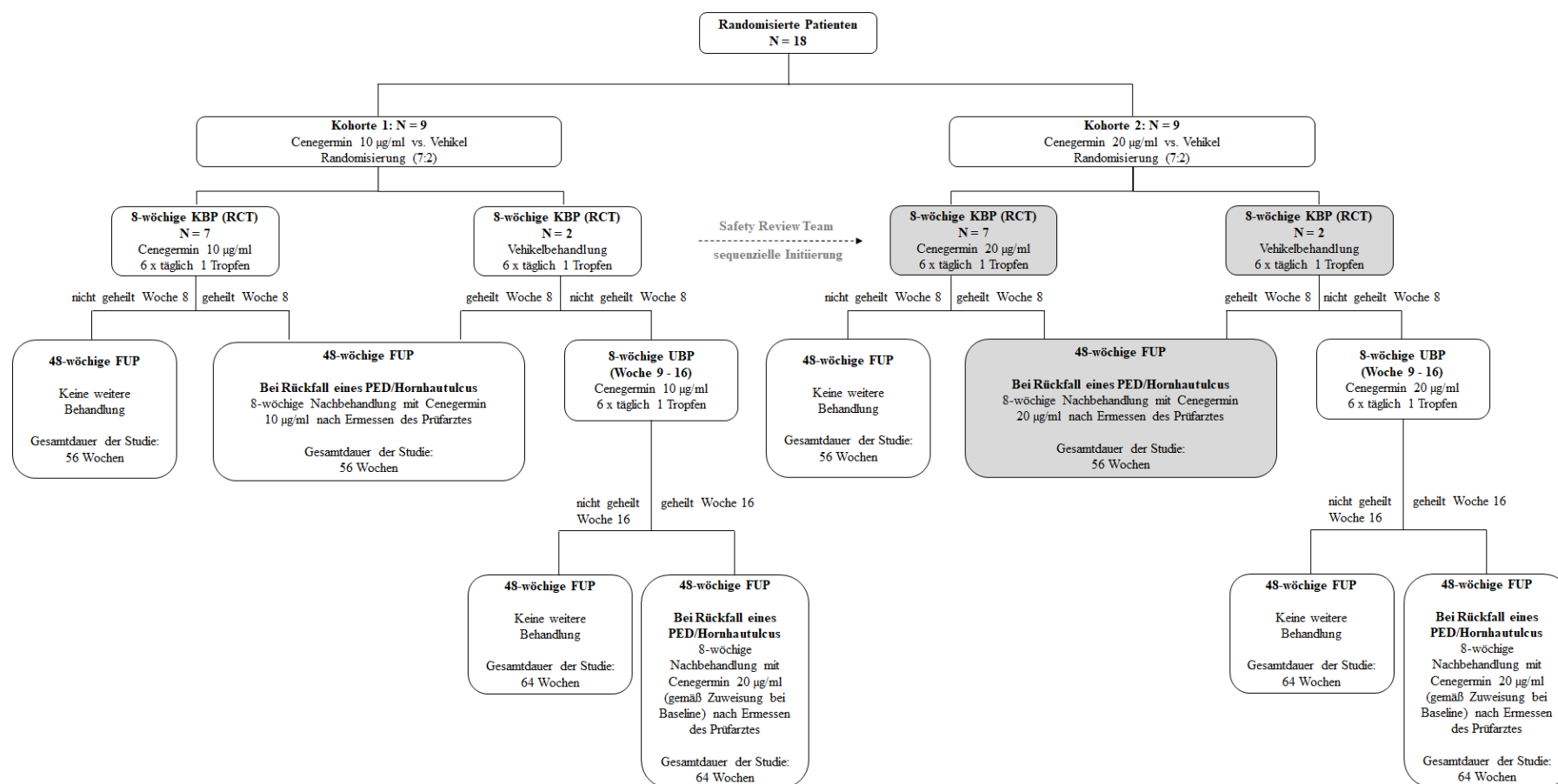


Abbildung 4-2: Design der Studie NGF0212 Phase I

Relevant für das vorliegende Dossier ist die Cenegermin-Dosierung 20 µg/ml. Für das Dossier relevante Studienperioden sind grau hervorgehoben. FUP = Follow-up-Periode, KBP = kontrollierte Behandlungsperiode, UBP = unkontrollierte Behandlungsperiode

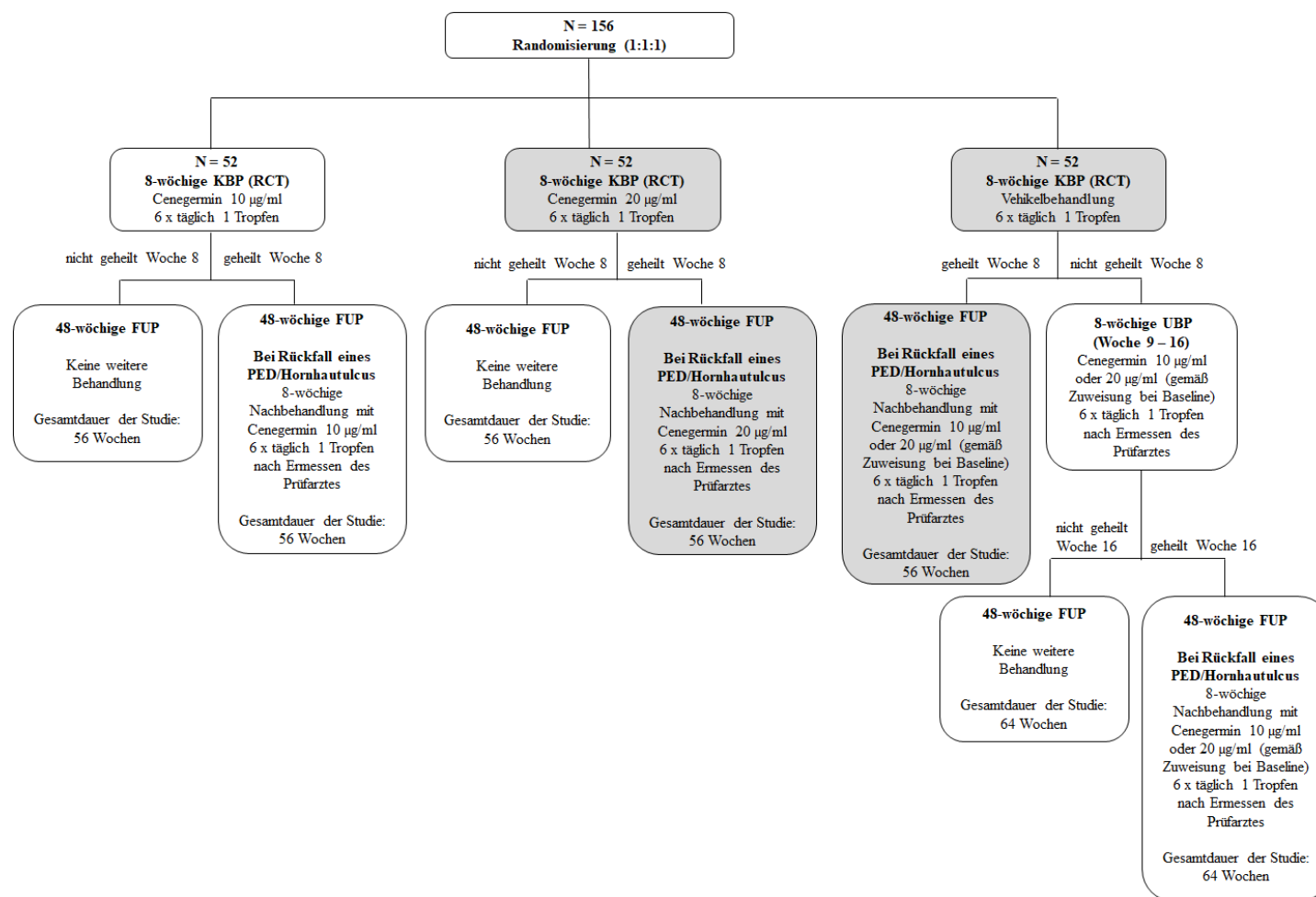


Abbildung 4-3: Design der Studie NGF0212 Phase II

Relevant für das vorliegende Dossier ist die Cenegermin-Dosierung 20 µg/ml. Für das Dossier relevante Studienperioden sind grau hervorgehoben. FUP = Follow-up-Periode, KBP = kontrollierte Behandlungsperiode, UBP = unkontrollierte Behandlungsperiode

Phase-I-Segment der Studie NGF0212

In Phase I der Studie NGF0212 wurden insgesamt 18 Patienten randomisiert, davon 2 Patienten in die Vehikel-Gruppe und 7 Patienten in die Gruppe Cenegermin 10 µg/ml (nicht dargestellt) sowie 2 Patienten in die Vehikel-Gruppe und 7 Patienten in die Gruppe Cenegermin 20 µg/ml (Tabelle 4-13). Da Cenegermin nur in der 20 µg/ml-Dosierung zugelassen ist, wird in der folgenden Beschreibung der 10 µg/ml-Arm der Studie nicht weiter beschrieben.

Im Behandlungsarm mit 20 µg/ml Cenegermin wurden 57,1 % weibliche und 42,9 % männliche Patienten behandelt. Der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten war im Vehikel-Arm mit jeweils 50 % gleich hoch. Das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren (Standardabweichung [SD] 17,24) im Cenegermin-Arm und bei 45 Jahren (SD 15,56) im Vehikel-Arm. Mit einem Anteil von 85,7 % unter Cenegermin und 100 % in der Vehikel-Gruppe war die Mehrzahl der Patienten jeweils weiß. Als zugrundeliegende Ursachen der NK wurden bei Patienten unter Cenegermin Herpesinfektionen, iatrogene Augenschäden sowie systemische Erkrankungen bei je 2 Patienten (28,2 %) festgestellt. Ein Trigeminusschaden wurde in dieser Gruppe bei einem Patienten (14,3 %) festgestellt. Für die Vehikel-Gruppe wurde als Ursache der NK jeweils bei einem Patienten eine Herpesinfektion bzw. eine systemische Erkrankung (Diabetes mellitus) verzeichnet. Im Cenegermin-Arm gab es keinen Patienten, im Vehikel-Arm einen Patienten mit einer punktuellen Okklusion. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patienten eine NK im Stadium 2 (PED) auf (Cenegermin 71,4 % und Vehikel 100 %). Das Stadium 3 (Hornhautgeschwüre) war mit 2 Patienten (28,6 %) im Cenegermin-Arm repräsentiert. Im Cenegermin-Arm erhielten 42 % der Patienten mindestens eine ophthalmologische Begleitmedikation, im Vehikel-Arm hingegen keiner der Patienten.

Phase-II-Segment der Studie NGF0212

In jeden der drei Behandlungsarme wurden in dieser Studienphase 52 Patienten randomisiert. Der Behandlungsarm mit Cenegermin in der Dosierung 10 µg/ml wird jedoch im Folgenden nicht weiter betrachtet. Das Durchschnittsalter war mit 62,5 Jahren (SD 14,01) im Cenegermin-Arm und 60,4 Jahren (SD 16,78) im Kontrollarm vergleichbar. Unter Cenegermin waren 57,7 % der Patienten weiblich und 42,3 % männlich, unter Vehikel-Kontrolle 67,3 % bzw. 32,7 %. Mit einem Anteil von 98,1 % im Cenegermin-Arm und 86,5 % im Kontrollarm war die Mehrzahl der Patienten weiß. Als zugrundeliegende Ursachen der NK wurden bei Patienten sowohl Herpesinfektionen (23,1 % Cenegermin vs. 34,6 % Vehikel), iatrogene Augenschäden (25 % vs. 21,2 %), systemische Erkrankungen (15,4 % vs. 7,7 %) sowie Trigeminusschäden (15,4 % vs. 13,5 %) festgestellt. Im Cenegermin-Arm lagen bei 21,2 % der Patienten andere Ursachen vor, im Vehikel-Arm bei 23,1 %. Bei der Mehrheit der Patienten (94,2 %) lag keine punktuelle Okklusion vor. Die Aufteilung der Patienten auf die NK-Stadien 2 und 3 war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. 51,9 % der Cenegermin-Patienten und 53,8 % der Patienten aus dem Kontrollarm befanden sich im NK-Stadium 2 (PED), 48,1 % bzw. 46,2 % in Stadium 3 (Hornhautgeschwüre). Im Cenegermin-Arm erhielten 36 % aller Patienten eine ophthalmologische Begleitmedikation, im Vehikel-Arm waren es 13,5 %.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie NGF0212 (REPARO) handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 39 Zentren in neun europäischen Ländern durchgeführt wurde. Sowohl im Cenegermin- als auch im Kontrollarm war der überwiegende Anteil der Studienpopulation weiß (> 85 %). Sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen entsprechen dem deutschen Versorgungskontext, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist daher gegeben.

Studie NGF0214

Bei der Studie NGF0214 handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Vehikelkontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen 20 µg/ml Cenegermin und Vehikel-Kontrolle randomisiert. Die Studie beinhaltete eine 8-wöchige KBP, gefolgt von einer 24-wöchigen FUP für Patienten unter Cenegermin. Patienten, die dem Kontrollarm zugeteilt waren und die nach der 8-wöchigen KBP keine Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre aufwiesen, wurden in einer anschließenden UBP für weitere 8 Wochen mit Cenegermin therapiert (Behandlungswoche 9 – 16) (vgl. auch Abbildung 4-4). Dies wurde den Patienten aus ethischen Gründen ermöglicht, um chirurgische Prozeduren zu umgehen. Da es sich bei der UBP um eine unkontrollierte Behandlungsphase handelt, ist diese nicht Gegenstand dieses Dossiers. Patienten, die nach der 8-wöchigen KBP keine vollständige Heilung aufwiesen und dem Cenegermin-Arm zugeteilt waren, erhielten keine weitere Behandlung mit der Studienmedikation. Patienten mit einer vollständigen Heilung und einem Rückfall eines PED oder Hornhautgeschwürs in der FUP konnten auf Empfehlung des Prüfarztes eine 8-wöchige Nachbehandlung mit Cenegermin erhalten oder aber jegliche nicht-experimentelle Therapie, ebenfalls nach Ermessen des Prüfarztes.

Es erfolgte ein Datenbankschluss, nachdem der letzte Patient die FUP vier Wochen durchlaufen hatte. Ab diesem Zeitpunkt war die FUP entblindet. Die FUP wird in diesem Dossier nicht dargestellt. Das Ende der Studie wurde erreicht, wenn entweder die Behandlung vorzeitig abgebrochen wurde oder das geplante Ende der Studie erreicht war.

Patienten mit einem unmittelbaren Risiko für eine Verschlechterung ihres PED oder Hornhautgeschwürs erhielten neben der Studienmedikation zusätzlich konservierungsmittelfreie künstliche Tränen oder antivirale Augentropfen. Mit Cenegermin behandelte Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten aus dem Kontrollarm konnten bei einer Verschlechterung in die UBP übergehen. Patienten mit einer weiteren Verschlechterung in dieser Periode wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ausgeschlossene Patienten werden in der Analyse der Studienergebnisse berücksichtigt.

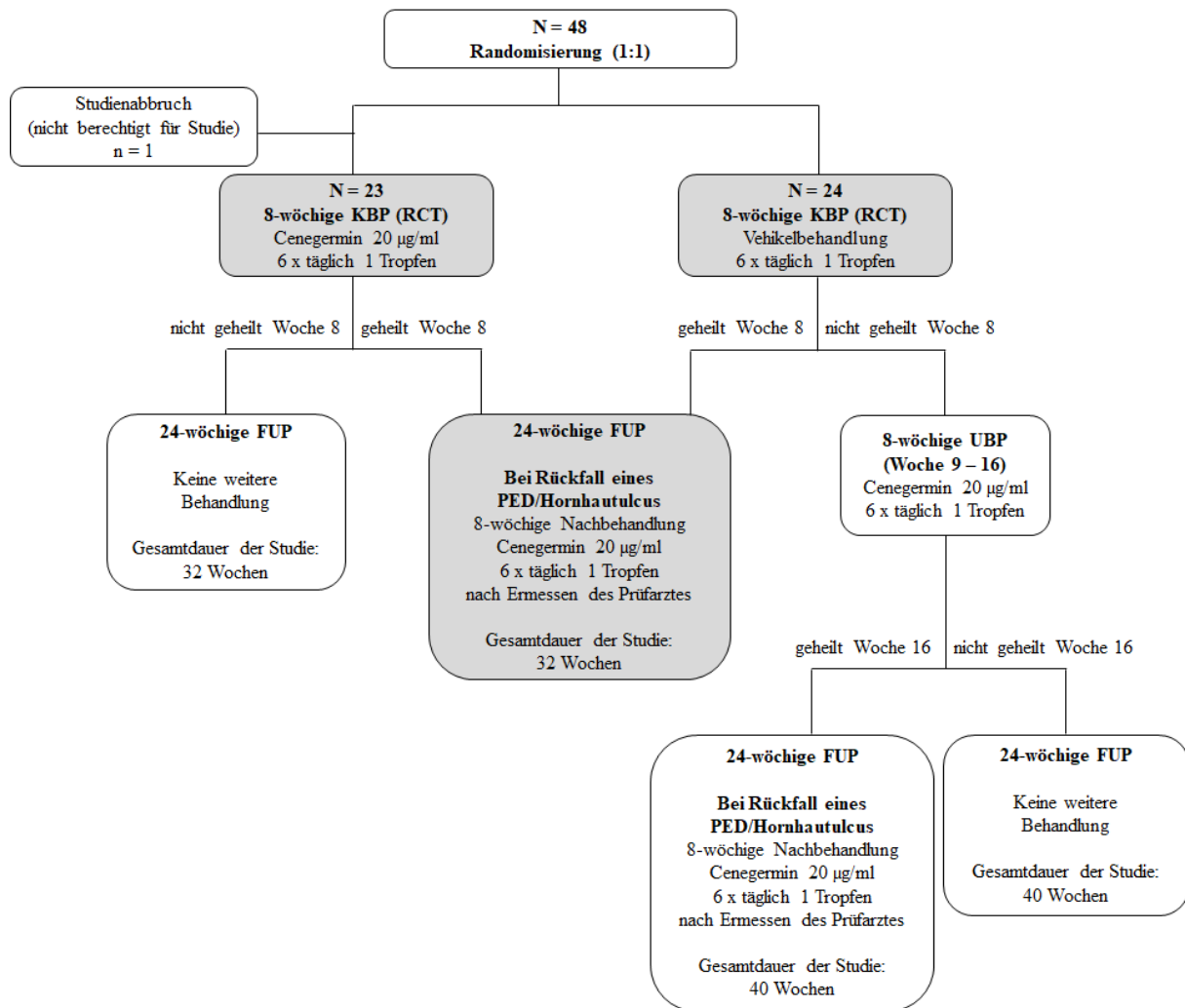


Abbildung 4-4: Design der Studie NGF0214

Für das Dossier relevante Studienperioden sind grau hervorgehoben. FUP = Follow-up-Periode, KBP = kontrollierte Behandlungsperiode, UBP = unkontrollierte Behandlungsperiode

In die Studie wurden insgesamt 48 Patienten randomisiert, 24 pro Gruppe (Tabelle 4-14). Das Durchschnittsalter lag bei 65,9 Jahren (SD 13,85) im Cenegermin-Arm und 64,5 Jahren (SD 14,15) im Kontrollarm und war damit vergleichbar. Im Cenegermin-Arm und im Kontrollarm war der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten mit 58,3 % bzw. 41,7 % zu 62,5 % bzw. 37,5 % etwa vergleichbar. Mit einem Anteil von jeweils 83,3 % war die Mehrzahl der Patienten in beiden Studienarmen weiß.

Als zugrundeliegende Ursachen der NK wurden bei Patienten Herpesinfektionen mit 45,8 % (Cenegermin) bzw. 33,3 % (Vehikel) angegeben. Der Anteil an Patienten mit iatrogenen Augenschäden sowie anderen Ursachen war in den Behandlungsarmen identisch und lag bei je 25 %. Eine systemische Erkrankung (Diabetes mellitus) trat nur bei einem Patienten (4,2 %) des Vehikel-Arms auf. Trigeminusschäden wurden bei einem Patienten im Cenegermin-Arm (4,2 %) sowie bei zwei Patienten (8,3 %) im Vehikel-Arm festgestellt. Bei der Mehrzahl der Patienten (95,8 % im Cenegermin- und 66,7 % im Vehikel-Arm) lag keine punktuelle

Okklusion vor. Im Cenegermin-Arm befanden sich 62,5 % der Patienten im NK-Stadium 2 (PED) und 37,5 % im Stadium 3 (Hornhautgeschwür), im Kontrollarm war der Anteil der Patienten in Stadium 2 mit 75,0 % deutlich höher als in Stadium 3 (25,0 %). Die Mehrheit aller Patienten (87,0 % im Cenegermin- und 83,3 % im Vehikel-Arm) erhielt in der Studie eine ophthalmologische Begleitmedikation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie NGF0214 handelt es sich um eine multinationale Studie, die in 12 Zentren in den USA durchgeführt wurde. Der überwiegende Anteil der Studienpopulation waren weiße Patienten (83,3 %). Sowohl die Patientencharakteristika als auch die vorab verwendeten Behandlungen sind repräsentativ für Patienten in Deutschland. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NGF0212							
REPARO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotentials.

Bei den Studien NGF0212 und NGF0214 handelt es sich um multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Vehikel-kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe eines interaktiven Sprachsystems (Interactive Web Response System [IWRS]). Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Er litt ein Patient ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, konnte der Prüfarzt mithilfe des IWRS und nach vorheriger Information des medizinischen Monitors die Verblindung aufheben. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial beider Studien daher als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität Vollständige Heilung*	Morbidität Zeit bis zur Heilung	Morbidität Verbesserung der BCDVA	Morbidität Ver- schlechterung der Erkrankung
NGF0212 REPARO Phase I	ja	ja	ja	ja	ja
NGF0212 REPARO Phase II	ja	ja	ja	ja	ja
NGF0214	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Morbidität EQ-5D VAS	Gesundheits- bezogene Lebensqualität NEI VFQ-25	Sicherheit Okulare Verträglichkei t	Sicherheit UEs	Sicherheit Therapie- abbrüche aufgrund von UEs
NGF0212 REPARO Phase I	ja	ja	ja	ja	ja
NGF0212 REPARO Phase II	ja	ja	ja	ja	ja
NGF0214	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Sicherheit SUEs	Sicherheit UEs von besonderem Interesse**			
NGF0212 REPARO Phase I	ja	ja			
NGF0212 REPARO Phase II	ja	ja			
NGF0214	ja	ja			
*gemäß EMA- und FDA-Definition					
** UEs von besonderem Interesse sind unter SUE (4.3.1.3.1.11) dargestellt					

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Todesfälle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die Gesamtrate der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsbewertung anhand der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermittelt. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels Odds Ratio, relativem Risiko und der absoluten Risikoreduktion sowie den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert.
NGF0214	Wie Studie NGF0212

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Der Auswertung liegt die Safety-Population zugrunde, was aber dennoch als adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips gilt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Todesfälle		
n (%)	0 (0)	0 (0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Todesfälle		
n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	3,058 5,18 0,122; 76,824 0,5069	
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	3,000 5,06 0,125; 71,960 0,5082	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	0,019 0,03 -0,034; 0,072 0,4881	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214	N = 24	N = 23
Todesfälle		
n (%)	0 (0)	0 (0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Dieser Analyse liegt die Safety-Population zugrunde. KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Todesfälle, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial Quelle: [13]		

In der Studie NGF0214 und im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 traten keine Todesfälle auf. Im Phase-II-Segment der Studie NGF0212 gab es in der Cenegermin-Gruppe einen Todesfall aufgrund einer Progression einer bösartigen Neubildung (Lungenkrebs). Dies stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Anzahl an Todesfällen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für den Endpunkt „Todesfälle“ in der Studie NGF0214 und im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 keine Ereignisse bzw. im Phase-II-Segment der Studie NGF0212 nur ein Ereignis aufgetreten war, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ wird nach 8-wöchiger Therapie (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode) berichtet. Es handelt sich um einen sekundären Studienendpunkt, der über ein zentrales Reading Center anhand von klinischen Bildern des Auges evaluiert wurde. Der Nachweis einer vollständigen Heilung der NK des Stadiums 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) erfolgte mit Hilfe einer Anfärbung der Hornhaut mit Fluorescein. Die Fotografien der Hornhaut wurden fünf Minuten nach der Instillation des Farbstoffes gemacht. Da die Studie für die Zulassung in Europa und in den USA herangezogen wurde/wird, liegen bezüglich der Zielvariablen „vollständige Heilung“ zwei unterschiedliche Definitionen vor: • EMA-Definition: größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs < 0,5 mm, • FDA-Definition: keine Färbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mehr vorhanden (zero staining) und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen. Die Evaluation des Endpunkts gemäß der FDA-Definition erfolgte in der Studie im Rahmen einer <i>post hoc</i>-Analyse. Dazu nahm das zentrale Reading Center eine erneute Beurteilung der Bilder von Patienten mit einem maximalen Durchmesser der Hornhautläsion von 0 mm in verblindeter Weise vor (es galten entsprechend die gleichen Kriterien wie in Studie NGF0214). <u>Statistische Auswertung</u> OR, RR und ARR wurden auf Basis der Vierfeldertafel berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert. Die Auswertung erfolgte mit der WOCF-Imputationsmethode. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe des Chi²-Tests durchgeführt. <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe des Chi²-Tests durchgeführt.
NGF0214	Wie in Studie NGF0212 mit folgenden Abweichungen: • Der Endpunkt „Anteil an Patienten mit vollständiger Heilung“ gemessen nach 8 Wochen war der primäre Endpunkt der Studie. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe des Chi²-Tests durchgeführt. Wenn ein Chi²-Test nicht möglich war (z. B. Zellenzahl weniger als fünf), wurde der Exakte Fisher-Test verwendet. • Die Evaluation des Endpunkts gemäß der FDA-Definition war in der Studie <i>a priori</i> definiert
ARR = Absolute Risikoreduktion, EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, NK = Neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, PED = Persistierender epithelialer Defekt, RR = Relatives Risiko, WOCF = Worst Observation Carried Forward	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212						
REPARO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate zum Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ gemäß der EMA- und der FDA-Definition dargestellt.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – EMA-Definition		
Heilung, n (%)	1 (50,0)	6 (85,7)
Keine Heilung, n (%)	1 (50,0)	1 (14,3)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	6,00	
SE	5,93	
95 %-KI	0,18; 196,28	
p-Wert	0,3193	
Relatives Risiko	1,71	
SE	2,06	
95 %-KI	0,41; 7,08	
p-Wert	0,4670	
Absolute Risikoreduktion	-0,36	
SE	0,38	
95 %-KI	-1,00; 0,38	
p-Wert	0,3490	
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – FDA-Definition		
Heilung, n (%)	1 (50,0)	5 (71,4)
Keine Heilung, n (%)	1 (50,0)	2 (28,6)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,50	
SE	5,17	
95 %-KI	0,10; 62,60	
p-Wert	0,5868	
Relatives Risiko	1,43	
SE	2,11	
95 %-KI	0,33; 6,17	
p-Wert	0,6447	
Absolute Risikoreduktion	-0,21	
SE	0,39	
95 %-KI	-0,98; 0,56	
p-Wert	0,6025	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – EMA-Definition		
Heilung, n (%)	22 (42,3)	35 (67,3)
Keine Heilung, n (%)	30 (57,7)	17 (32,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,81	
SE	1,50	
95 %-KI	1,26; 6,24	
p-Wert	0,0120	
Relatives Risiko	1,59	
SE	1,21	
95 %-KI	1,10; 2,30	
p-Wert	0,0149	
Absolute Risikoreduktion	-0,25	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,44; -0,06	
p-Wert	0,0055	
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – FDA-Definition		
Heilung, n (%)	18 (34,6)	33 (63,5)
Keine Heilung, n (%)	34 (65,4)	19 (36,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	3,28	
SE	1,51	
95 %-KI	1,47; 7,32	
p-Wert	0,0038	
Relatives Risiko	1,83	
SE	1,24	
95 %-KI	1,20; 2,81	
p-Wert	0,0050	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,47; -0,10	
p-Wert	0,0013	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – EMA-Definition		
Heilung, n (%)	7 (29,2)	15 (62,5)
Keine Heilung, n (%)	17 (70,8)	9 (37,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	4,05	
SE	1,85	
95 %-KI	1,21; 13,54	
p-Wert	0,0238	
Relatives Risiko	2,14	
SE	1,43	
95 %-KI	1,07; 4,30	
p-Wert	0,0331	
Absolute Risikoreduktion	-0,33	
SE	0,14	
95 %-KI	-0,60; -0,07	
p-Wert	0,0183	
Anzahl Patienten mit vollständiger Heilung – FDA-Definition		
Heilung, n (%)	7 (29,2)	14 (58,3)
Keine Heilung, n (%)	17 (70,8)	10 (41,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	3,40	
SE	1,84	
95 %-KI	1,03; 11,26	
p-Wert	0,0451	
Relatives Risiko	2,00	
SE	1,44	
95 %-KI	0,98; 4,06	
p-Wert	0,0569	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,14	
95 %-KI	-0,56; -0,02	
p-Wert	0,0380	
Die Auswertung der Heilungsendpunkte nach EMA- und FDA-Definition erfolgte mittels WOCF. EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten in der jeweiligen Gruppe, RCT = Randomized Controlled Trial, SE = Standard Error (Standardfehler), WOCF = Worst Observation Carried Forward Quelle: [13]		

Der durch ein zentrales Reading Center erhobene Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs nach 8 Wochen“ war in der Studie NGF0214 der primäre, in der Studie NGF0212 (Phase I/II) der sekundäre Endpunkt. Für die Evaluation des Endpunkts wurden die Effektmaße OR, RR und ARR herangezogen. In beiden Studien wurde für beide Definitionen einer vollständigen Heilung unter Verwendung von Cenegermin im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle eine höhere Heilungsrate erzielt. Dieses Ergebnis war für die Definition des PED oder der Hornhautgeschwüre nach Kriterien der EMA und der FDA statistisch signifikant zugunsten von Cenegermin in Phase II der Studie NGF0212 (EMA: RR = 1,59; 95 %-KI [1,10; 2,30]; p = 0,0149; FDA: RR = 1,83; 95 %-KI [1,20; 2,81]; p = 0,0050). In der Studie NGF0214 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cenegermin in der Analyse nach EMA-Definition (RR = 2,14; 95 %-KI [1,07; 4,30]; p = 0,0331).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

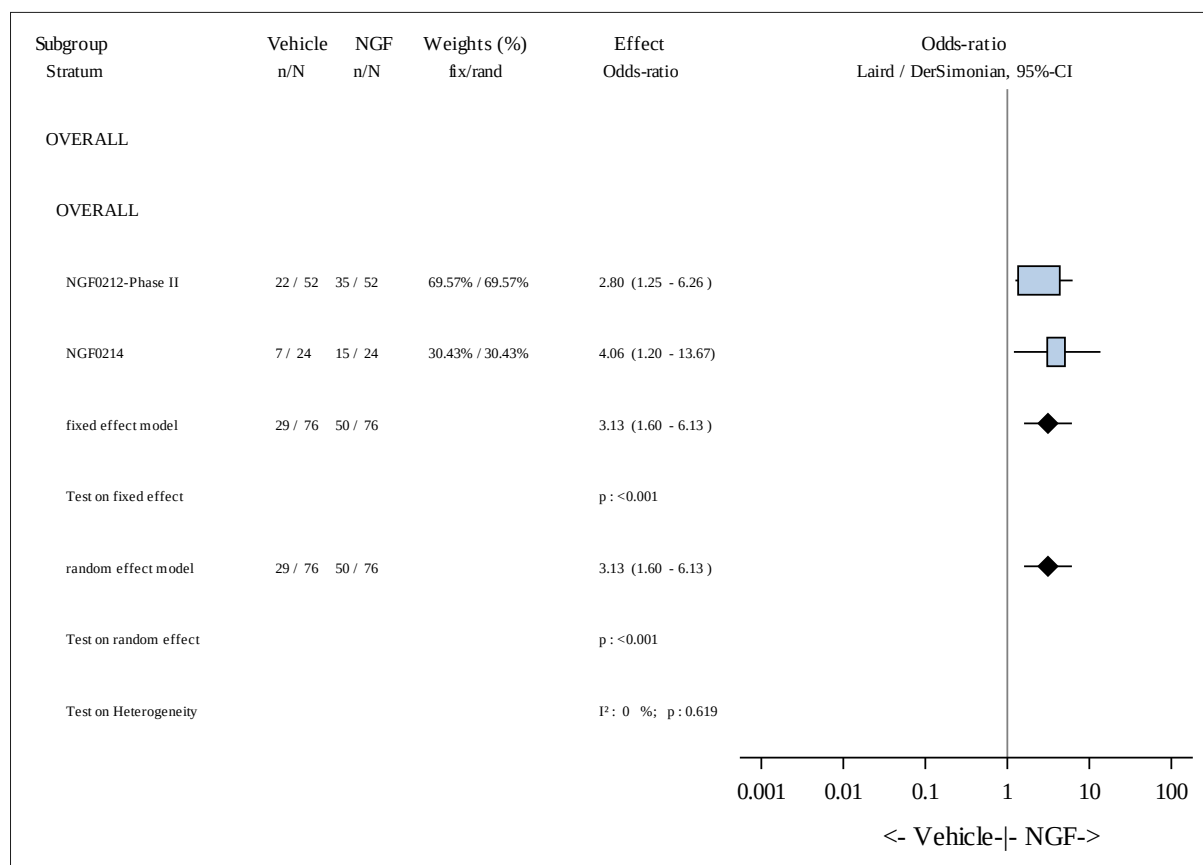


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – EMA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-5). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Vorteil der Cenegermin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Mit einem OR von 3,13 (95 %-KI [1,60; 6,13]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von $< 0,001$ sowohl im Modell mit festen als auch zufälligen Effekten ist die Chance einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs in der Cenegermin-Gruppe gemäß EMA-Definition um 213 % höher.

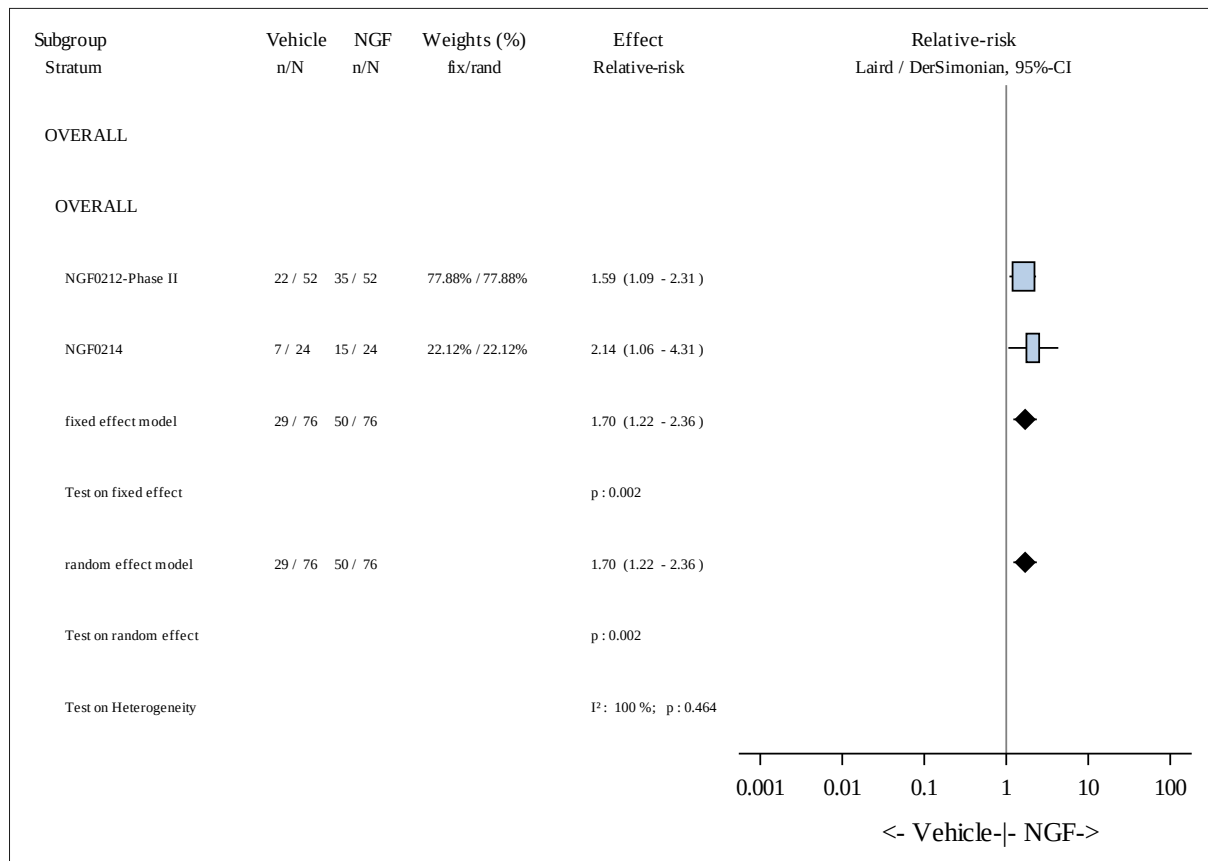


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – EMA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem I^2 von 100 % einen Hinweis auf eine erhebliche Heterogenität. Es lagen jedoch gleichgerichtete Ergebnisse und ein p-Wert $> 0,05$ vor (siehe Abbildung 4-6). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Vorteil der Cenegermin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Mit einem RR von 1,70 (95 %-KI [1,22; 2,36]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,002 liegt im Modell mit festen Effekten in der Cenegermin-Gruppe eine um 70 % signifikant höhere vollständige Heilungsrate des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA-Definition vor. Dieser signifikante Effekt wurde im Modell mit zufälligen Effekten bestätigt (RR = 1,70; [95 %-KI [1,22; 2,36]; p = 0,002).

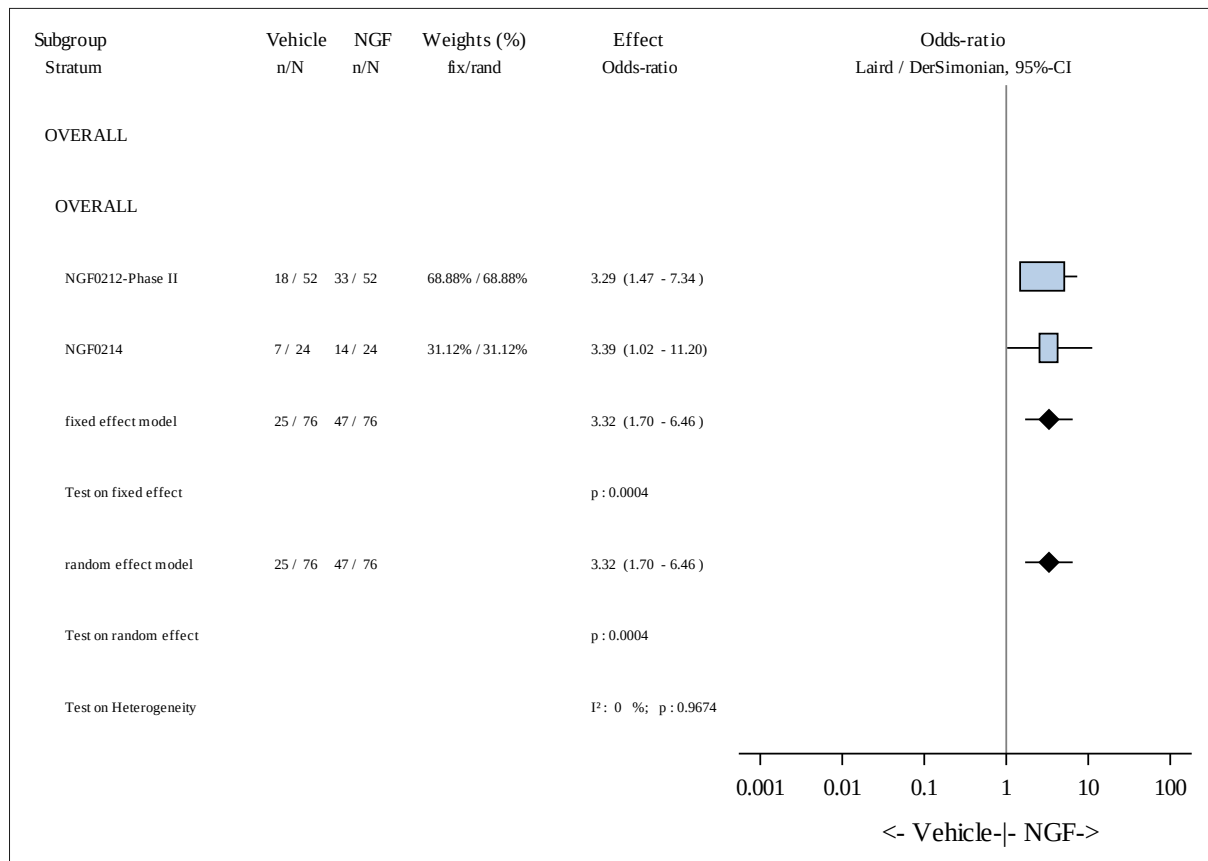


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre – FDA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert von $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-7). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Vorteil der Cenegermin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Mit einem OR von 3,32 (95 %-KI [1,70; 6,46]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0004 sowohl für das Modell mit festen Effekten als auch mit zufälligen Effekten ist in der Cenegermin-Gruppe die Chance einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß FDA-Definition statistisch signifikant um 232 % höher.

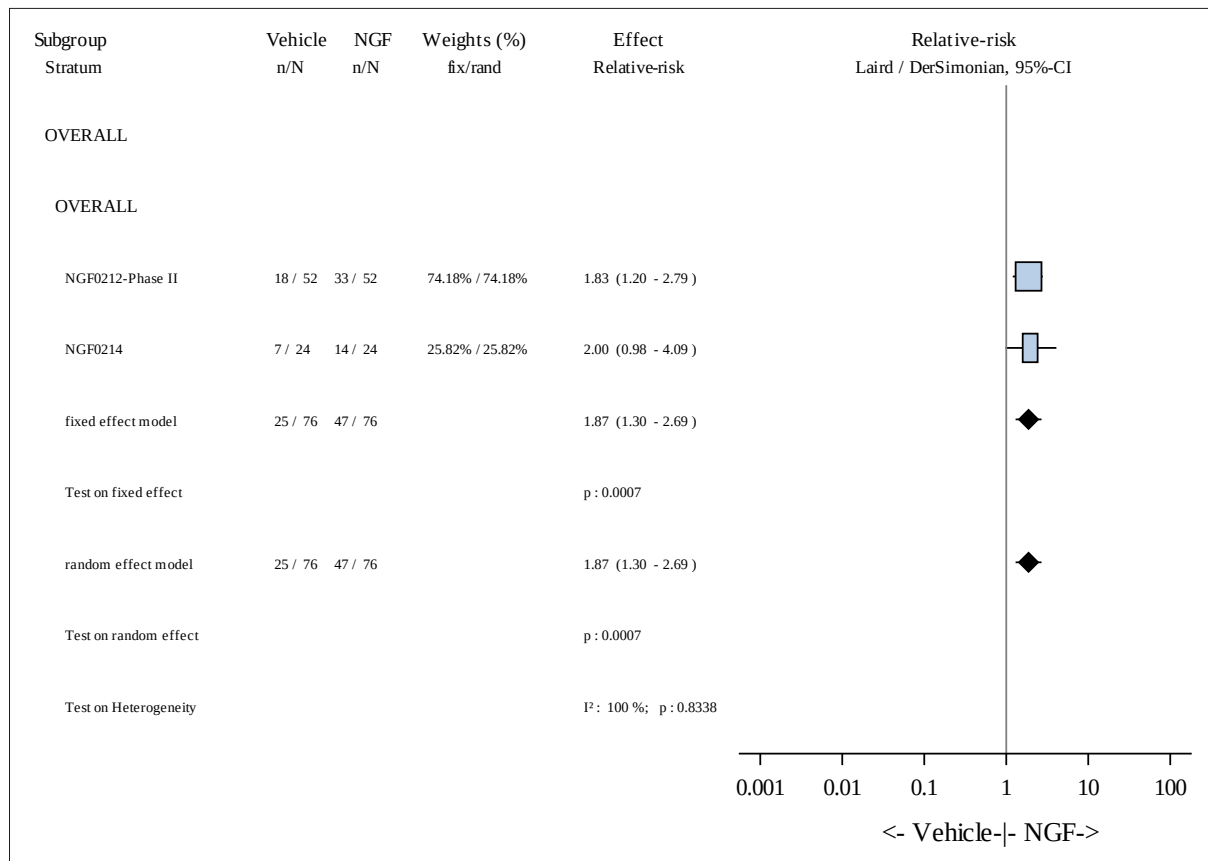


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre – FDA-Definition“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem I^2 von 100 % einen Hinweis auf eine erhebliche Heterogenität. Es lagen jedoch gleichgerichtete Ergebnisse und ein p-Wert $> 0,05$ vor (siehe Abbildung 4-8). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien einen statistisch signifikanten Vorteil der Cenegermin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung. Mit einem RR von 1,87 (95 %-KI [1,30; 2,69]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0007 liegt im Modell mit festen Effekten in der Cenegermin-Gruppe eine um 87 % signifikant höhere vollständige Heilungsrate des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß FDA-Definition vor. Dieser signifikante Effekt war identisch zum Modell mit zufälligen Effekten.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die klinische Evaluation des explorativen Endpunkts „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ erfolgte nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode) durch den Prüfarzt. Basis für eine vollständige Heilung war die EMA-Definition (größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder der Hornhautgeschwüre < 0,5 mm). Die Angabe erfolgt als mediane Zeit in Tagen. Der Endpunkt wurde ursprünglich definiert für den Vergleich der beiden Cenegermin-Dosierungen 10 und 20 µg/ml. Die vergleichenden Analysen zwischen Cenegermin und der Vehikel-Kontrolle erfolgten zusätzlich. Die Analysen basieren auf Patienten aus der KBP und auf der ITT-Population. <u>Statistische Auswertung</u> Die Ereigniszeitanalyse erfolgte über das Kaplan-Meier-Verfahren. Ein Vergleich der Unterschiede in den Behandlungsgruppen erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests.
NGF0214	Der Endpunkt wurde wie in Studie NGF0212, jedoch <i>post hoc</i> analysiert.
EMA = European Medicines Agency, ITT = Intention-to-Treat, KBP = Kontrollierte Behandlungsperiode, PED = Persistierender epithelialer Defekt	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212 REPARO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich in Studie NGF0212 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der geplante Vergleich war 10 vs. 20 µg/ml Cenegermin. Die Auswertungen für den Vergleich zwischen 20 µg/ml Cenegermin und der Kontrolle erfolgten nachträglich. Unter sonstige Aspekte ist für die Studie NGF0214 zu nennen, dass der Endpunkt nicht geplant war und *post hoc* ausgewertet wurde. Da die Erhebung der Daten doppelblind erfolgte, ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse hierbei unwahrscheinlich. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ ist somit „niedrig“.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anzahl der Ereignisse/Zensierte Zeiten ¹	0/0	0/0
25. Perzentil (Tage) 95 %-KI	NBB	NBB
50. Perzentil (Median) (Tage) 95 %-KI	NBB	NBB
75. Perzentil (Tage) 95 %-KI	NBB	NBB
HR Vehikel vs. Cenegermin (SE) p-Wert²	NBB	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anzahl der Ereignisse/Zensierte Zeiten ¹	24/26	36/16
25. Perzentil (Tage) 95 %-KI	28 21; 42	14 7; 20
50. Perzentil (Median) (Tage) 95 %-KI	56 42; NBB	28 19; 55
75. Perzentil (Tage) 95 %-KI	57 56; NBB	56 42; 59
HR Cenegermin vs. Vehikel (SE) p-Wert²	0,47 (0,27) 0,0020	

Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
Anzahl der Ereignisse/Zensierte Zeiten ¹	13/9	18/2
25. Perzentil (Tage)	7	13
95 %-KI	7; 28	5; 20
50. Perzentil (Median) (Tage)	28	21
95 %-KI	7; NBB	13; 28
75. Perzentil (Tage)	NBB	41,0
95 %-KI	28; NBB	21; 58
HR Cenegermin vs. Vehikel (SE)	0,66 (0,37)	
p-Wert ²	0,2320	

¹Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzer; Patienten, die in der RCT-Phase ausschieden oder die Phase mit einem Messwert < 0,5 mm beendeten, wurden zum Datum des letzten Studienbesuchs unter Behandlung zensiert. Patienten ohne valide Messung innerhalb der RCT-Phase wurden nicht eingeschlossen, was einem zensieren zu Tag 0 entspricht.

²Statistische Auswertung basierend auf Log-Rank-Test

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, NBB = nicht berechenbar, PED = persistierender epithelialer Defekt, RCT = Randomized Controlled Trial, SE = Standard Error

Quelle: [13]

Die mediane Zeit bis zur vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwürs betrug im Phase-II-Segment der NGF0212-Studie im Cenegermin-Arm 28 Tage (95 %-KI [19; 55]) und im Kontrollarm 56 Tage (95 %-KI [42; n/a]). Unter Cenegermin zeigte sich eine statistisch signifikant schnellere Heilung der Hornhautdefekte (HR = 0,47; p = 0,0020). In der Studie NGF0214 war kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen erkennbar.

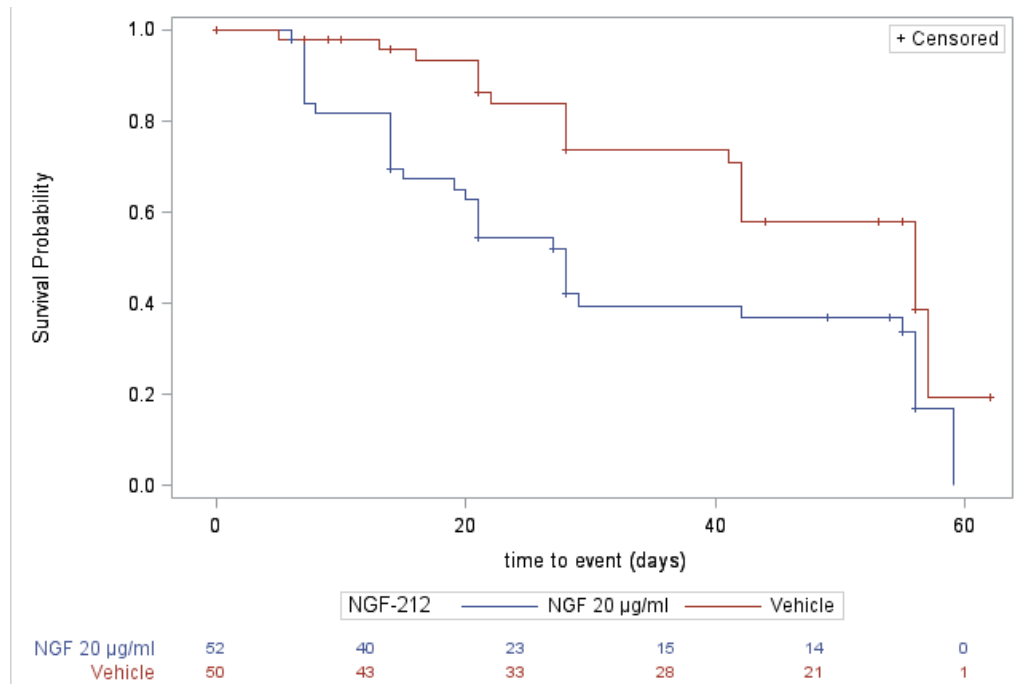


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwürs“ in Studie NGF0212 Phase II

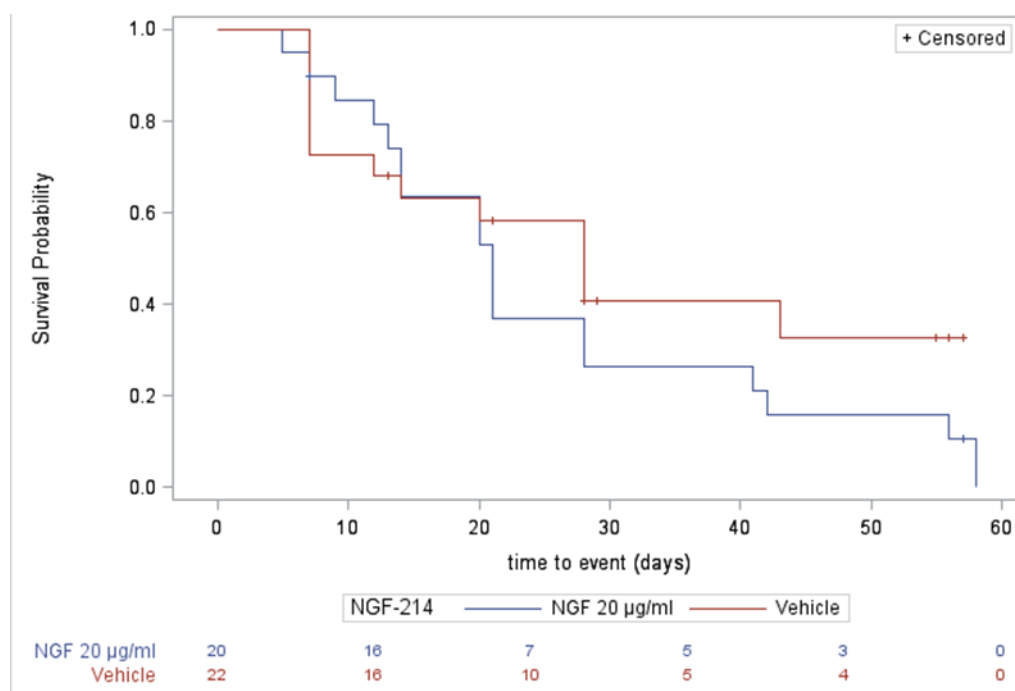


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung eines PED oder Hornhautgeschwürs“ in Studie NGF0214

Die Ereigniszeit-Analysen sind bis zum Zeitpunkt 8 Wochen dargestellt. Die Zeit bis vollständigen Heilung war zwischen der Cenegermin- und der Kontrollbehandlung statistisch signifikant unterschiedlich in der Studie NGF0212 Phase II (HR = 0,47; p = 0,002).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

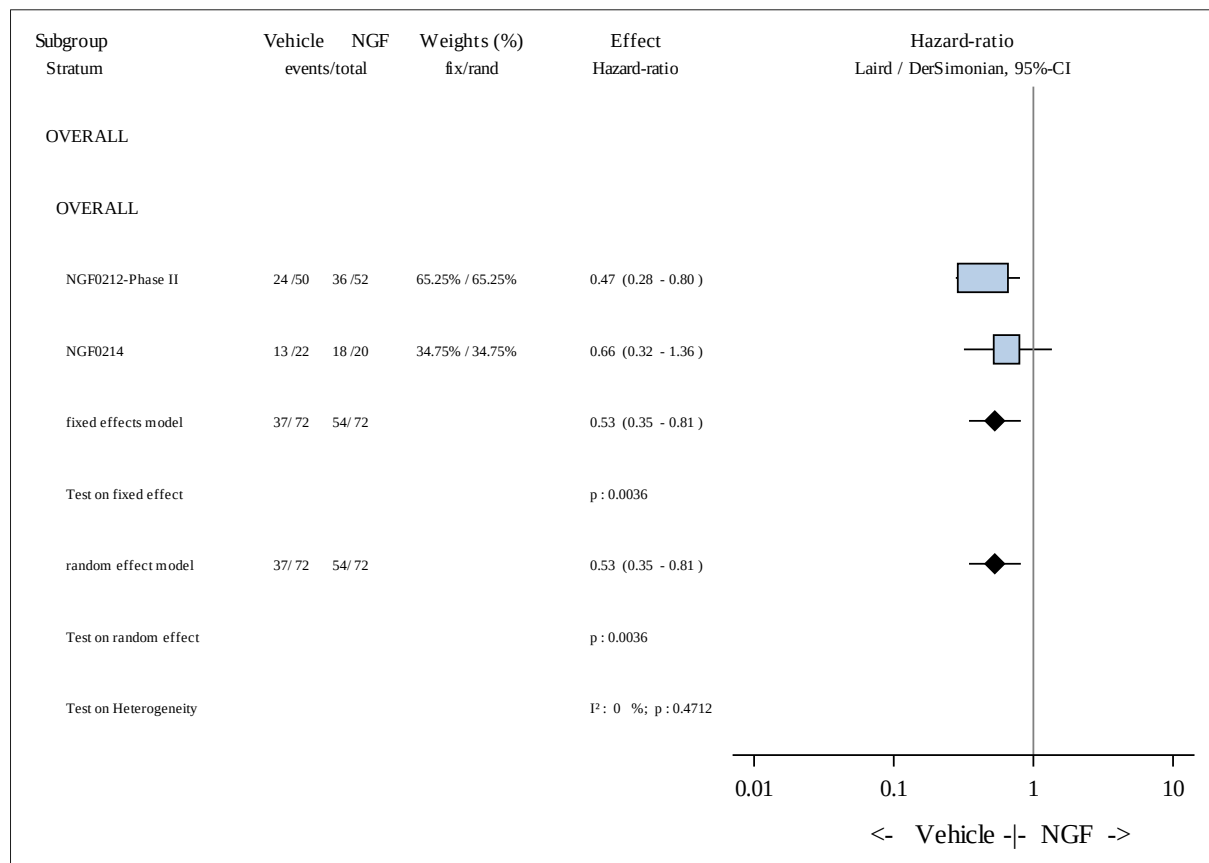


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Hazard Ratio

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied gleichermaßen im

Modell mit festen und zufälligen Effekten zugunsten von Cenegermin (HR = 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; p = 0,0036).

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.4 Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die klinische Evaluation des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ erfolgte nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen (Ende der KBP). Die BCDVA wurde für beide Augen anhand von ETDRS-Sehtafeln im Abstand von 4 Metern bestimmt, aber nur für das Studienauge analysiert. Alle Messungen erfolgten vor der Gabe von Augentropfen für den Fall, dass spezielle Augenuntersuchungen erforderlich waren. Die Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben wird als klinisch relevant angesehen. <u>Statistische Analysen</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert. Der Vergleich des Behandlungseffekts zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe des Chi ² -Tests durchgeführt.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
ARR = Absolute Risikoreduktion, BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben		
Verbesserung, n (%)	0 (0)	3 (42,9)
Keine Verbesserung, n (%)	2 (100)	4 (57,1)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	3,89	
SE	5,50	
95 %-KI	0,14; 109,99	
p-Wert	0,4346	
Relatives Risiko	2,33	
SE	3,86	
95 %-KI	0,17; 31,24	
p-Wert	0,5422	
Absolute Risikoreduktion	-0,43	
SE	0,19	
95 %-KI	-0,80; -0,06	
p-Wert	0,0234	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben		
Verbesserung, n (%)	11 (21,2)	18 (34,6)
Keine Verbesserung, n (%)	41 (78,8)	34 (65,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,97	
SE	1,56	
95 %-KI	0,82; 4,74	
p-Wert	0,1309	

	Vehikel	Cenegermin
Relatives Risiko	1,64	
SE	1,39	
95 %-KI	0,86; 3,12	
p-Wert	0,1332	
Absolute Risikoreduktion	-0,13	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,31; 0,04	
p-Wert	0,1490	
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben		
Verbesserung, n (%)	4 (16,7)	4 (16,7)
Keine Verbesserung, n (%)	20 (83,3)	20 (83,3)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,00	
SE	2,17	
95 %-KI	0,22; 4,56	
p-Wert	1,0000	
Relatives Risiko	1,00	
SE	1,91	
95 %-KI	0,28; 3,54	
p-Wert	1,0000	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
SE	0,11	
95 %-KI	-0,21; 0,21	
p-Wert	1,0000	
Als Imputationsmethode wurde WOCF angewandt. ARR = Absolute Risiko Reduktion, BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit Ereignis, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial, SE = Standard Error, WOCF = Worst Observation Carried Forward Quelle: [13]		

Für die Evaluation des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ wurden die Effektmaße OR, RR und ARR herangezogen. In den Studien NGF0212 Phase I und Phase II zeigte die Cenegermin-Gruppe im Vergleich zur Vehikel-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe. Diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz für die Effektmaße RR und OR. In der Studie NGF0214 gab es keinen Unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

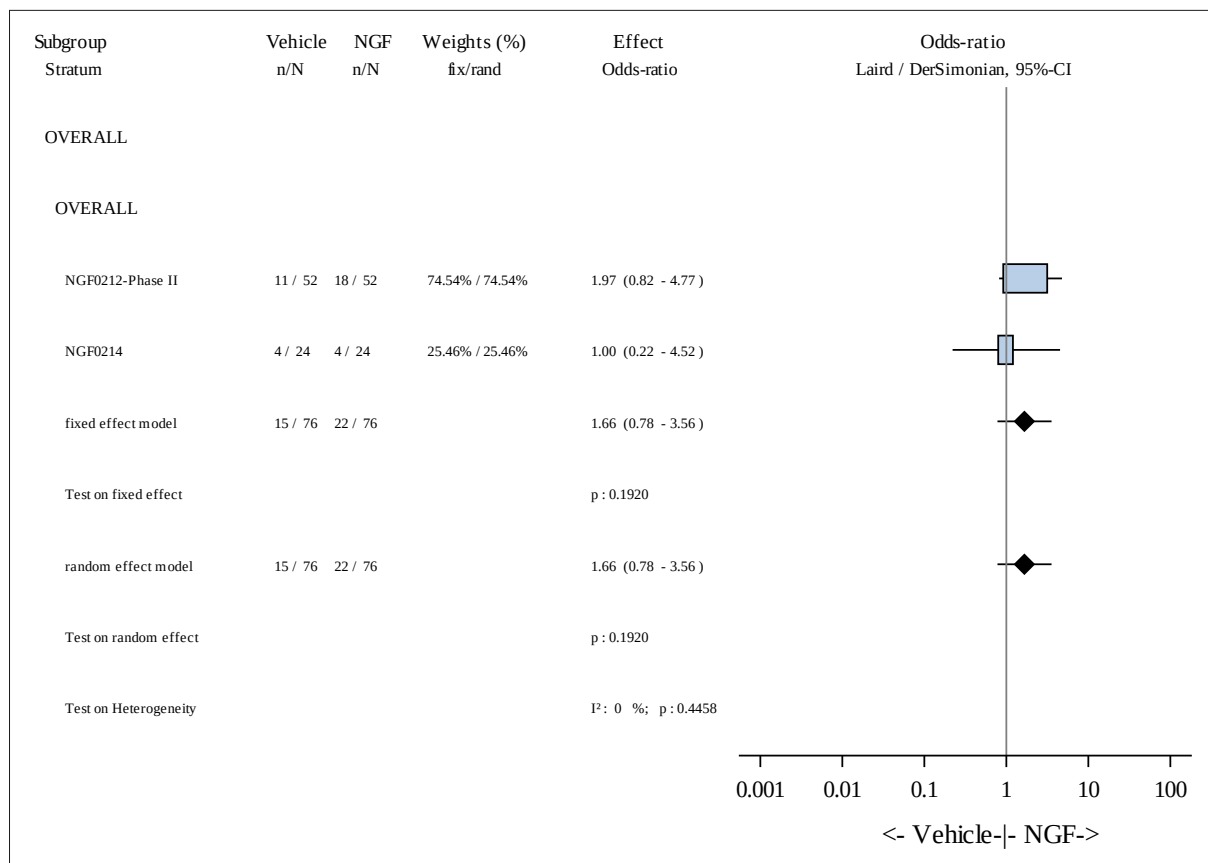


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-12). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien sowohl im Modell mit festen als auch im Modell mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 1,66; 95 %-KI [0,78; 3,56]; p = 0,1920).

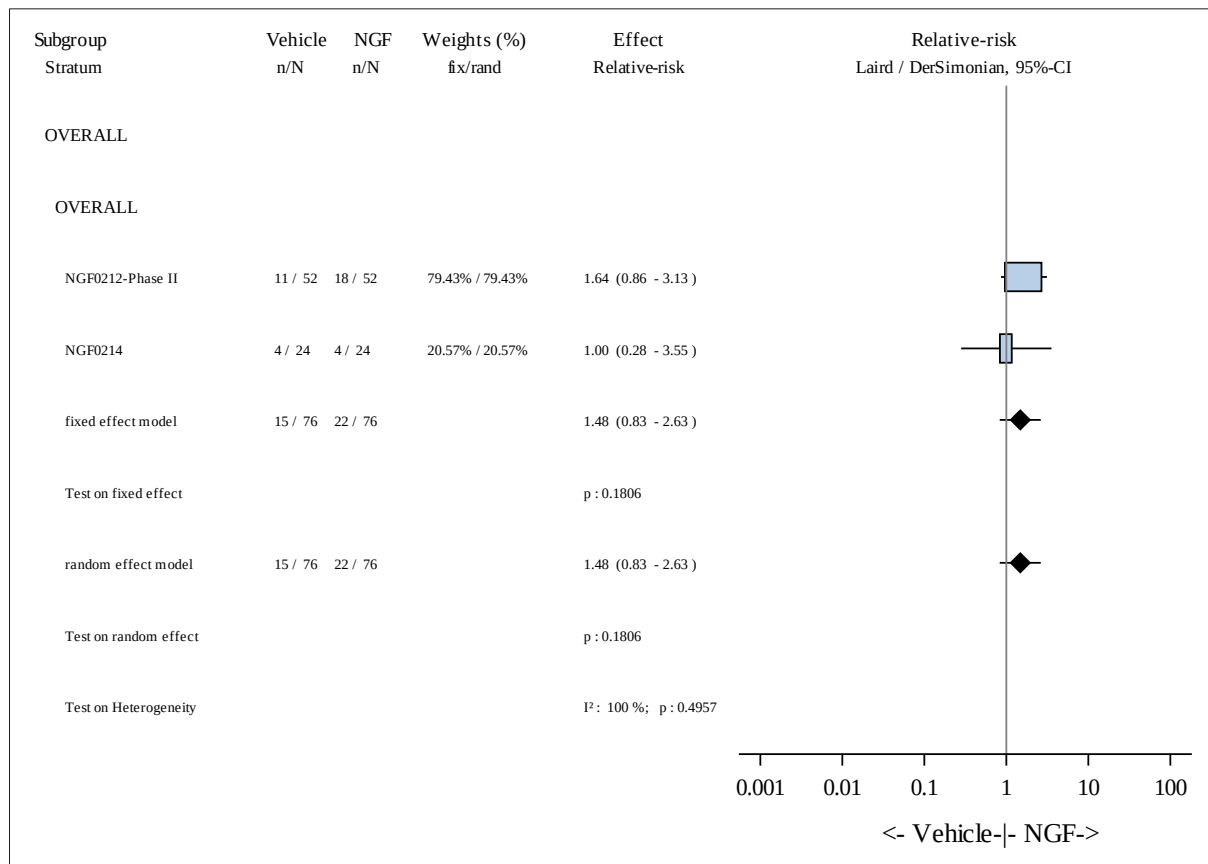


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Der Heterogenitätstest lieferte mit einem I^2 von 100 % einen Hinweis auf eine erhebliche Heterogenität. Es liegt jedoch ein p-Wert $> 0,05$ und gleichgerichtete Ergebnisse vor (siehe Abbildung 4-13). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Der Gesamteffektschätzer zeigt analog zu den Effektschätzern der Einzelstudien sowohl im Modell mit festen als auch mit zufälligen Effekten keinen statistisch signifikanten Vorteil der Cenegermin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollbehandlung (RR = 1,48; 95 %-KI [0,83 – 2,63]; p = 0,1806).

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.5 Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die klinische Evaluation des Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ erfolgte über die Behandlungsdauer von 8 Wochen. Da eine Verschlechterung aufgrund verschiedener Ursachen eintreten kann, wurde sie über einen kombinierten Endpunkt erhoben: • Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation oder Infektion oder andere Gründe Demzufolge wurden die folgenden fünf Einzelkomponenten dargestellt: - Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm - Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation - Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben - Verschlechterung aufgrund einer Infektion - Verschlechterung aufgrund anderer Gründe (z. B. Hornhautvaskularisation, Herpes-Rezidiv, Keratopathia superficialis punctata, Bildung weiterer Hornhautläsionen, Rezidiv) Die Evaluation einer Verschlechterung erfolgte mit Hilfe der Spaltlampenuntersuchung durch den Prüfarzt. Er konnte mehrere Gründe der Verschlechterung auswählen. Im Falle einer Verschlechterung erfolgte eine Entblindung und mit Cenegermin behandelte Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Erhebung einer Verschlechterung erfolgte als binäre Variable (ja, nein). <u>Statistische Auswertung</u> Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert. Der Vergleich des Behandlungseffektes zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe des Chi²-Tests durchgeführt.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
ARR = Absolute Risikoreduktion, BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Verschlechterung der Erkrankung nach 8 Wochen aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation oder Infektion oder anderer Gründe*		
Verschlechterung, n (%)	1 (50,0)	3 (42,9)
Keine Verschlechterung, n (%)	1 (50,0)	4 (57,1)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,75	
SE	4,99	
95 %-KI	0,03; 17,51	
p-Wert	0,8671	

	Vehikel	Cenegermin
Relatives Risiko	0,86	
SE	2,30	
95 %-KI	0,17; 4,37	
p-Wert	0,8663	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
SE	0,40	
95 %-KI	-0,71; 0,86	
p-Wert	0,8709	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm		
Verschlechterung, n (%)	0 (0)	0 (0)
Keine Verschlechterung, n (%)	2 (100,0)	7 (100,0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		
Relatives Risiko	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		
Absolute Risikoreduktion	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation		
Verschlechterung, n (%)	0 (0)	0 (0)
Keine Verschlechterung, n (%)	2 (100,0)	7 (100,0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		
Relatives Risiko	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		
Absolute Risikoreduktion	NBB	
SE		
95 %-KI		
p-Wert		

	Vehikel	Cenegermin
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben		
Verschlechterung, n (%)	0 (0)	2 (28,6)
Keine Verschlechterung, n (%)	2 (100,0)	5 (71,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,27	
SE	5,62	
95 %-KI	0,08; 67,05	
p-Wert	0,6484	
Relatives Risiko	1,67	
SE	4,03	
95 %-KI	0,11; 24,26	
p-Wert	0,7261	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,62; 0,05	
p-Wert	0,0877	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion		
Verschlechterung, n (%)	0 (0)	1 (14,3)
Keine Verschlechterung, n (%)	2 (100,0)	6 (85,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,15	
SE	6,02	
95 %-KI	0,03; 38,88	
p-Wert	0,9431	
Relatives Risiko	1,00	
SE	4,42	
95 %-KI	0,06; 17,51	
p-Wert	1,0000	
Absolute Risikoreduktion	-0,14	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,40; 0,12	
p-Wert	0,2852	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Verschlechterung der Erkrankung nach 8 Wochen aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation oder Infektion oder anderer Gründe*		
Verschlechterung, n (%)	20 (38,5)	9 (17,3)
Keine Verschlechterung, n (%)	32 (61,5)	43 (82,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,33	
SE	1,59	
95 %-KI	0,13; 0,83	
p-Wert	0,0177	
Relatives Risiko	0,45	
SE	1,42	
95 %-KI	0,23; 0,89	
p-Wert	0,0226	
Absolute Risikoreduktion	0,21	
SE	0,09	
95 %-KI	0,04; 0,38	
p-Wert	0,0195	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm		
Verschlechterung, n (%)	10 (19,2)	5 (9,6)
Keine Verschlechterung, n (%)	42 (80,8)	47 (90,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,45	
SE	1,80	
95 %-KI	0,14; 1,41	
p-Wert	0,1706	
Relatives Risiko	0,50	
SE	1,67	
95 %-KI	0,18; 1,36	
p-Wert	0,1774	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
SE	0,07	
95 %-KI	-0,04; 0,23	
p-Wert	0,1536	

	Vehikel	Cenegermin
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation		
Verschlechterung, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)
Keine Verschlechterung, n (%)	51 (98,1)	50 (96,2)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,04	
SE	3,46	
95 %-KI	0,18; 23,22	
p-Wert	0,5787	
Relatives Risiko	2,00	
SE	3,35	
95 %-KI	0,19; 21,38	
p-Wert	0,5782	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,08; 0,04	
p-Wert	0,5154	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben		
Verschlechterung, n (%)	14 (26,9)	5 (9,6)
Keine Verschlechterung, n (%)	38 (73,1)	47 (90,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,29	
SE	1,76	
95 %-KI	0,10; 0,87	
p-Wert	0,0266	
Relatives Risiko	0,36	
SE	1,62	
95 %-KI	0,14; 0,92	
p-Wert	0,0339	
Absolute Risikoreduktion	0,17	
SE	0,07	
95 %-KI	0,03; 0,32	
p-Wert	0,0151	

	Vehikel	Cenegermin
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion		
Verschlechterung, n (%)	3 (5,8)	1 (1,9)
Keine Verschlechterung, n (%)	49 (94,2)	51 (98,1)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,32	
SE	3,23	
95 %-KI	0,03; 3,18	
p-Wert	0,3350	
Relatives Risiko	0,33	
SE	3,12	
95 %-KI	0,04; 3,10	
p-Wert	0,3350	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,04	
95 %-KI	-0,04; 0,11	
p-Wert	0,3221	
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
Verschlechterung der Erkrankung nach 8 Wochen aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation oder Infektion oder anderer Gründe*		
Verschlechterung, n (%)	13 (54,2)	5 (20,8)
Keine Verschlechterung, n (%)	11 (45,8)	19 (79,2)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,22	
SE des logOR	1,91	
95 %-KI	0,06; 0,79	
p-Wert	0,0209	
Relatives Risiko	0,38	
SE des logR	1,55	
95 %-KI	0,16; 0,91	
p-Wert	0,0270	
Absolute Risikoreduktion	0,33	
SE des ARR	0,13	
95 %-KI	0,08; 0,59	
p-Wert	0,0111	

	Vehikel	Cenegermin
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm		
Verschlechterung, n (%)	4 (16,7)	3 (12,5)
Keine Verschlechterung, n (%)	20 (83,3)	21 (87,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,71	
SE	2,28	
95 %-KI	0,14; 3,60	
p-Wert	0,6952	
Relatives Risiko	0,75	
SE	2,03	
95 %-KI	0,19; 3,00	
p-Wert	0,6977	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE des ARR	0,10	
95 %-KI	-0,16; 0,24	
p-Wert	0,7023	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation		
Verschlechterung, n (%)	3 (12,5)	3 (12,5)
Keine Verschlechterung, n (%)	21 (87,5)	21 (87,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,00	
SE	2,39	
95 %-KI	0,18; 5,53	
p-Wert	1,0000	
Relatives Risiko	1,00	
SE	2,15	
95 %-KI	0,22; 4,47	
p-Wert	1,0000	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,19; 0,19	
p-Wert	1,0000	

	Vehikel	Cenegermin
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben		
Verschlechterung, n (%)	6 (25,0)	2 (8,3)
Keine Verschlechterung, n (%)	18 (75,0)	22 (91,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,27	
SE	2,40	
95 %-KI	0,05; 1,52	
p-Wert	0,1399	
Relatives Risiko	0,33	
SE	2,15	
95 %-KI	0,07; 1,49	
p-Wert	0,1479	
Absolute Risikoreduktion	0,17	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,04; 0,37	
p-Wert	0,0888	
Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion		
Verschlechterung, n (%)	5 (20,8)	5 (20,8)
Keine Verschlechterung, n (%)	19 (79,2)	19 (79,2)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,00	
SE	2,04	
95 %-KI	0,25; 4,03	
p-Wert	1,0000	
Relatives Risiko	1,00	
SE	1,76	
95 %-KI	0,33; 3,01	
p-Wert	1,0000	
Absolute Risikoreduktion	0,00	
SE	0,12	
95 %-KI	-0,23; 0,23	
p-Wert	1,0000	
*Eine Verschlechterung aufgrund “Anderer Gründe” ist in den Studien nicht aufgetreten, daher ist auf eine Einzelauswertung verzichtet worden		
ARR = Absolute Risiko Reduktion, BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit Ereignis, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial		
Quelle: [13]		

Für die Evaluation des kombinierten Endpunkts „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ wurden die Effektmaße OR, RR und ARR herangezogen. Da kein Arzt „andere Gründe“ als alleinige Option ausgewählt hat, wurde auf die Darstellung verzichtet.

Für den kombinierten Endpunkt war in der Studie NGF0212 Phase I der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung in beiden Armen vergleichbar (RR = 0,86; 95 %-KI [0,17; 4,37]; $p = 0,8663$). In Studie NGF0212 Phase II und Studie NGF0214 zeigte die Cenegermin-Gruppe im Vergleich zur Vehikel-Gruppe einen statistisch signifikant geringeren Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung (NGF0212 Phase II: RR = 0,45; 95 %-KI [0,23; 0,89]; $p = 0,0226$; NGF0214: RR = 0,38; 95 %-KI [0,16; 0,91]; $p = 0,0270$).

In der Studie NGF0212 gab es im Phase-I-Segment keine Verschlechterung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und keine Verschlechterung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung. Die Verschlechterung der Erkrankung, erfasst über den kombinierten Endpunkt, war auf eine Verschlechterung zweier Einzelendpunkte zurückzuführen. Eine Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben wurde bei zwei Patienten in der Cenegermin-Gruppe (28,6 %) und bei keinem Patienten in der Vehikel-Gruppe beobachtet. Eine Verschlechterung aufgrund einer Infektion wurde bei einem Patienten in der Cenegermin-Gruppe beobachtet (14,3 %) und bei keinem in der Vehikel-Gruppe.

In der Studie NGF0212 gab es im Phase-II-Segment für drei Patienten unter Vehikel (5,8 %) und einen Patienten unter Cenegermin (1,9 %) eine Verschlechterung aufgrund einer Infektion. Eine Verschlechterung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation lag bei zwei Patienten in der Cenegermin-Gruppe (3,8 %) und einem Patienten in der Vehikel-Gruppe (1,9 %) vor. Die Hauptgründe für eine Verschlechterung der Erkrankung waren eine Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben (9,6 % im Cenegermin-Gruppe vs. 26,9 % in der Vehikel-Gruppe) und eine Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm (9,6 % im Cenegermin-Gruppe vs. 19,2 % in der Vehikel-Gruppe). Für die Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben war der Behandlungsunterschied signifikant unterschiedlich (RR = 0,36; 95 %-KI [0,14; 0,92]; $p = 0,0339$).

In der Studie NGF0214 lag für die Einzelendpunkte kein signifikanter Behandlungsunterschied vor. Eine Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm wurde für vier Patienten unter Vehikel (16,7 %) und drei Patienten unter Cenegermin (12,5 %) berichtet. Eine Verschlechterung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation lag bei jeweils drei Patienten in den beiden Gruppen (12,5 %) vor. Eine Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben lag bei sechs Patienten unter Vehikel (25,0 %) und zwei Patienten unter Cenegermin (8,3 %) vor und beiden Gruppen wiesen fünf Patienten (20,8 %) eine Verschlechterung aufgrund einer Infektion auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

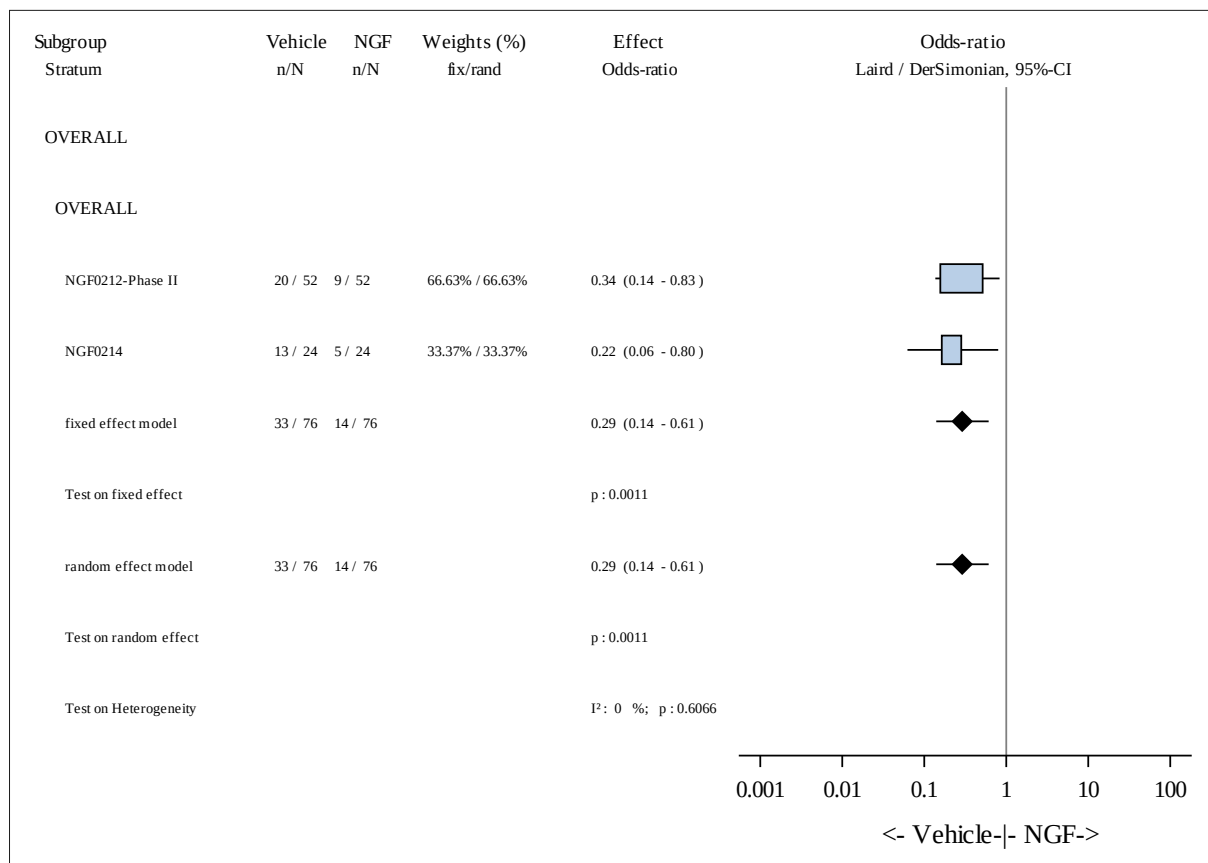


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion und/oder anderer Gründe“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-14). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem OR von 0,29 (95 %-KI [0,14; 0,61]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0011 sowohl unter Verwendung eines Modells mit festen als auch mit zufälligen Effekten liegt zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung zugunsten von Cenegermin vor. Die Chance für eine

Verschlechterung der Erkrankung betrug im Cenegermin-Arm im Vergleich zum Kontrollarm nur etwa ein Drittel.

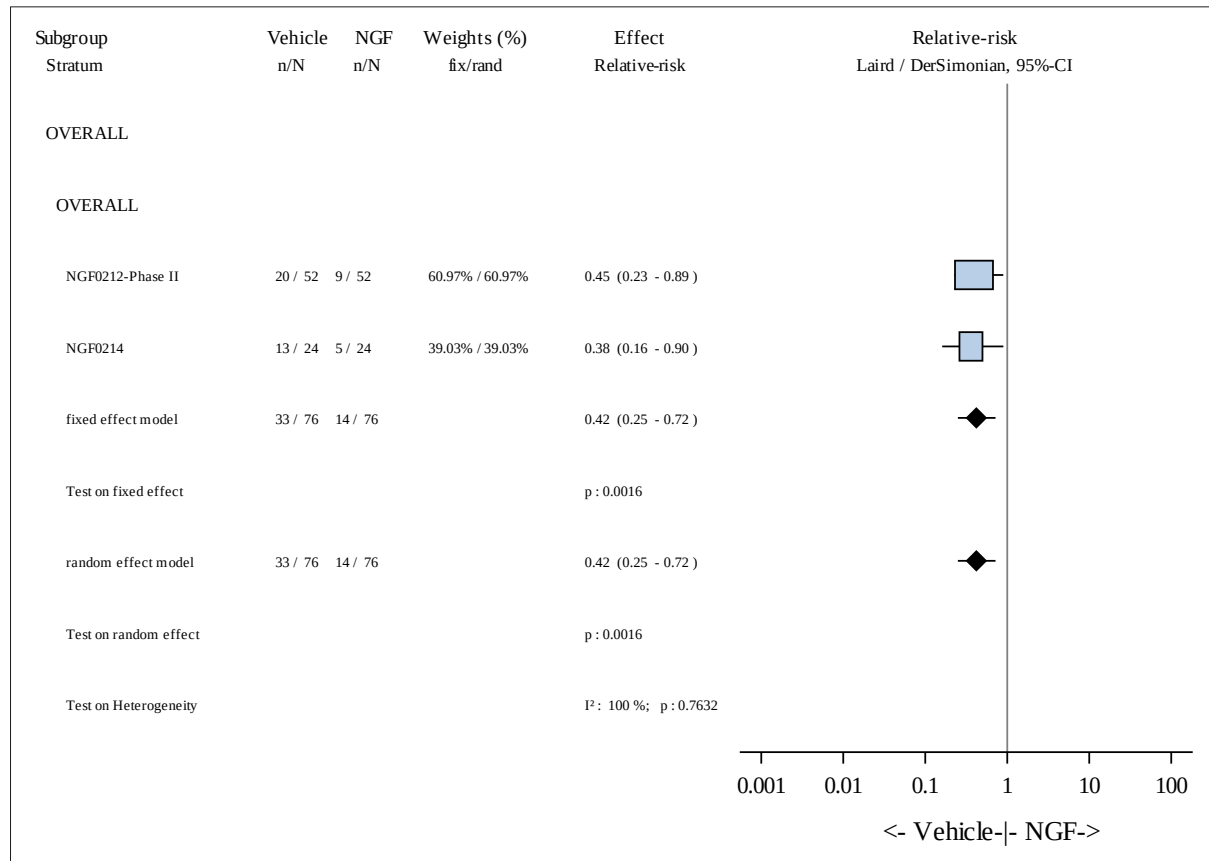


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den kombinierten Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion und/oder anderer Gründe“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % lag ein Hinweis auf Heterogenität vor. Da jedoch gleichgerichtete Ergebnisse und ein p-Wert $> 0,05$ vorlagen (siehe Abbildung 4-15) war eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse gerechtfertigt. Mit einem RR von 0,42 (95 %-KI [0,25; 0,72]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0016 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cenegermin vor. Die Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der Erkrankung war im Cenegermin-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 58 % geringer.

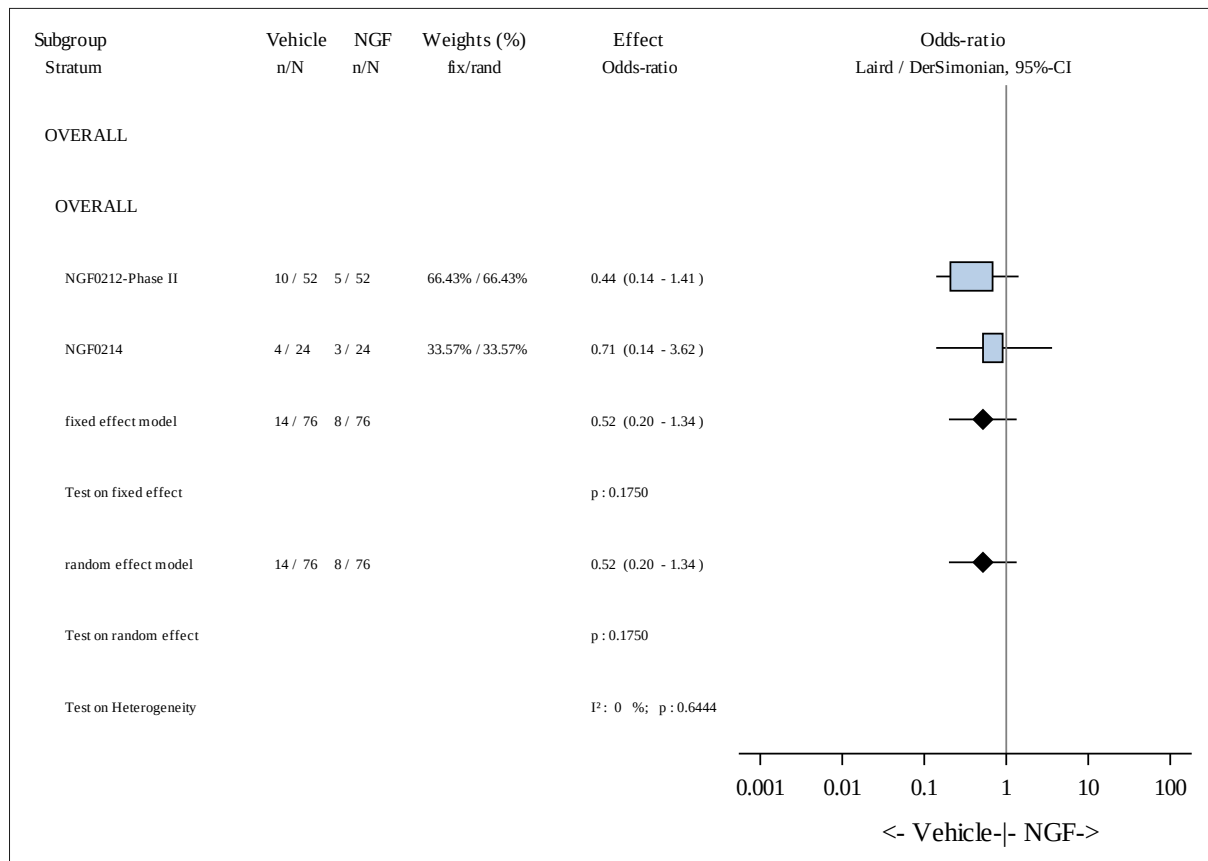


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-16). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem OR von 0,52 (95 %-KI [0,20; 1,34]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,1750 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm vor.

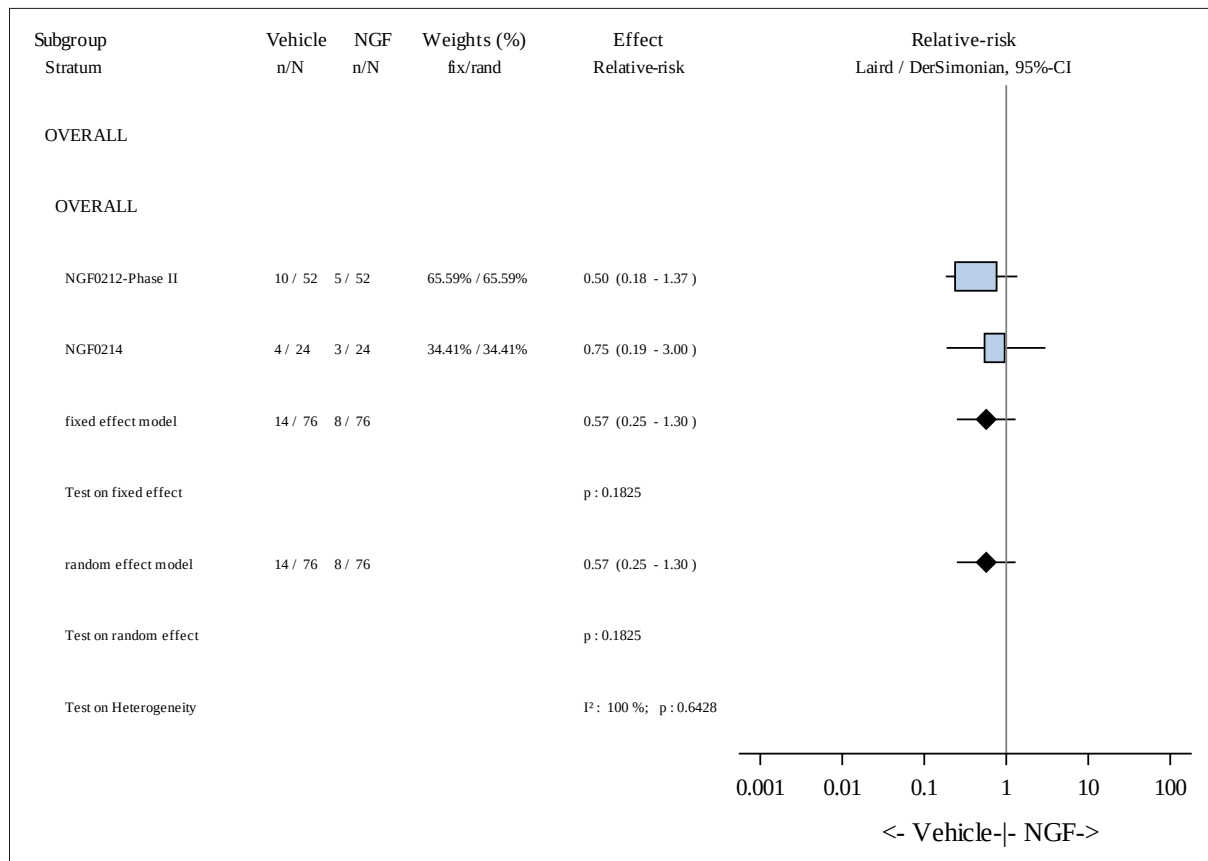


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % liegt ein Hinweis auf Heterogenität vor. Da jedoch gleichgerichtete Ergebnisse vorlagen und $p > 0,05$ ist (siehe Abbildung 4-17) war eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 0,57 (95 %-KI [0,25; 1,30]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,1825 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

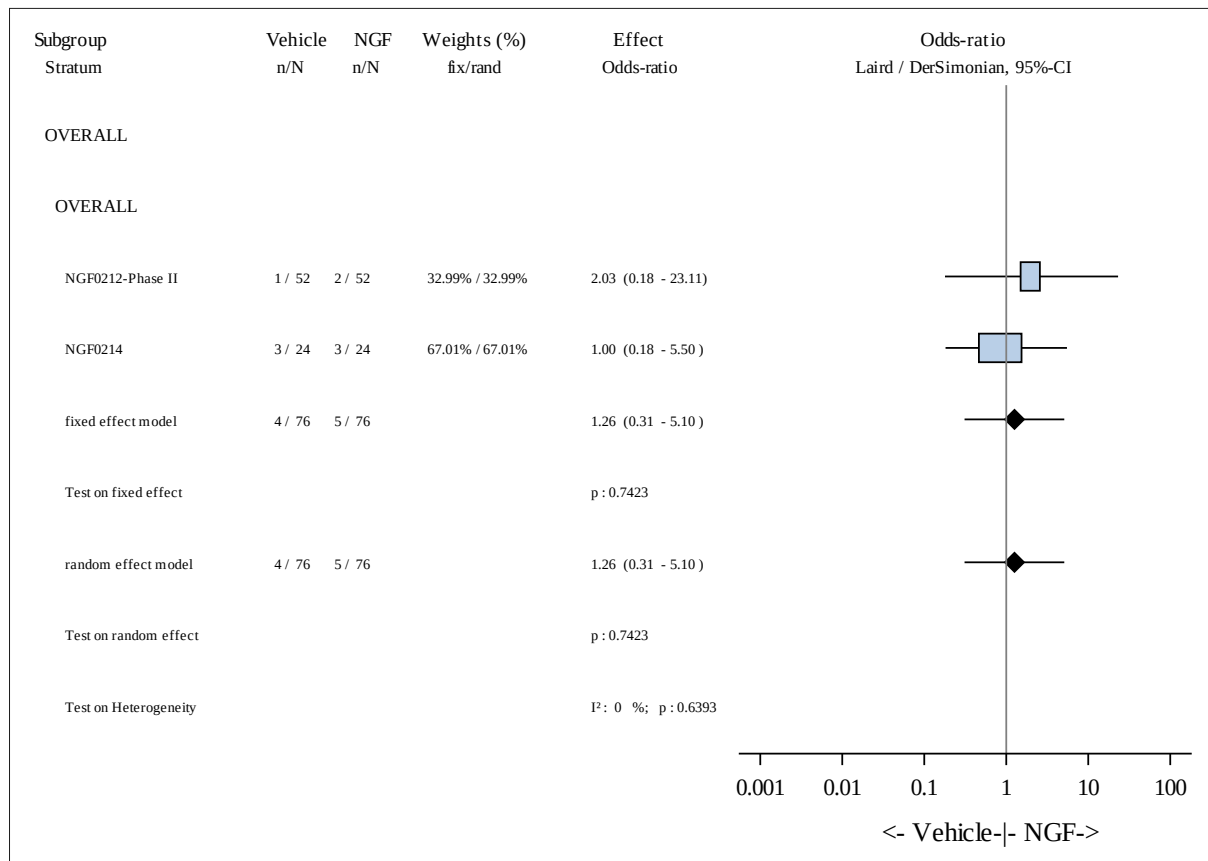


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-18). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem OR von 1,26 (95 %-KI [0,31; 5,10]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,7423 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation vor.

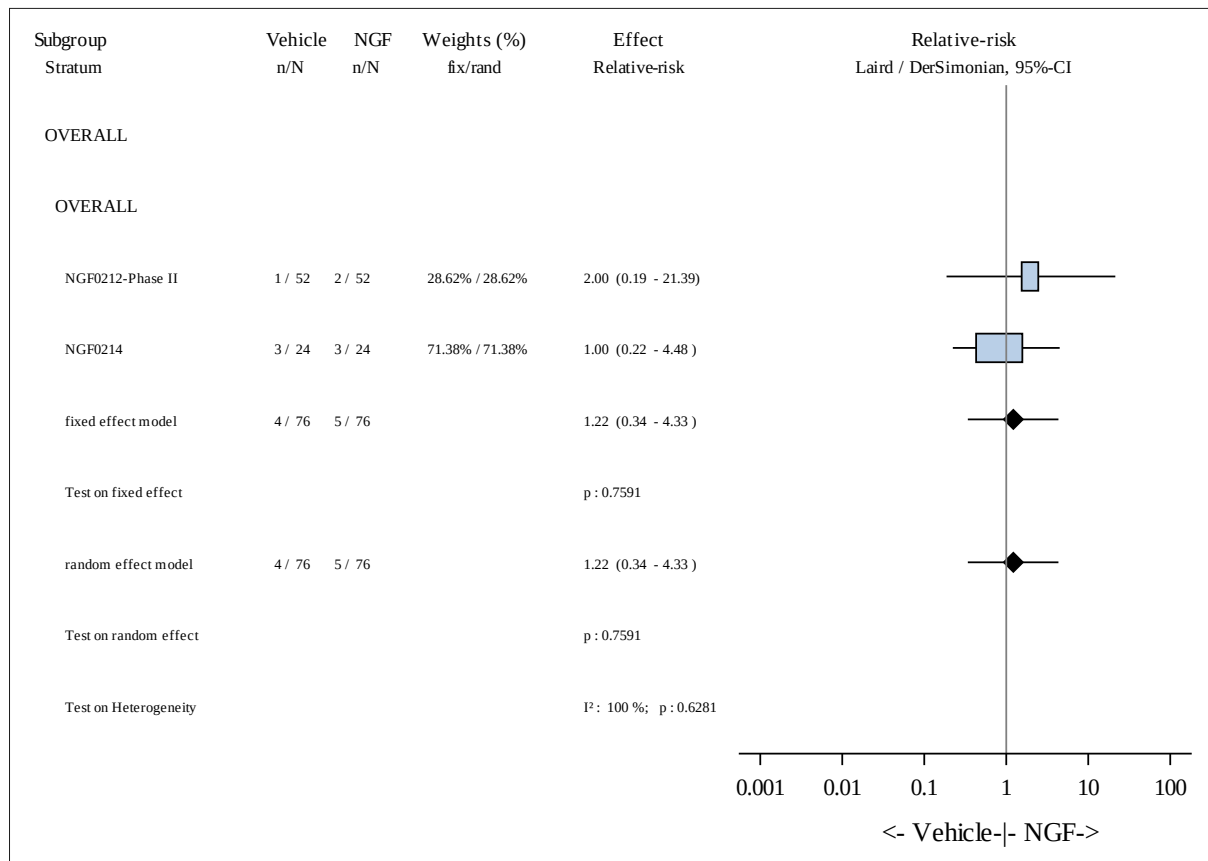


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % lag ein Hinweis auf Heterogenität vor. Da jedoch gleichgerichtete Ergebnisse vorlagen und $p > 0,05$ ist (siehe Abbildung 4-19) war eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,22 (95 %-KI [0,34; 4,33]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,7591 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

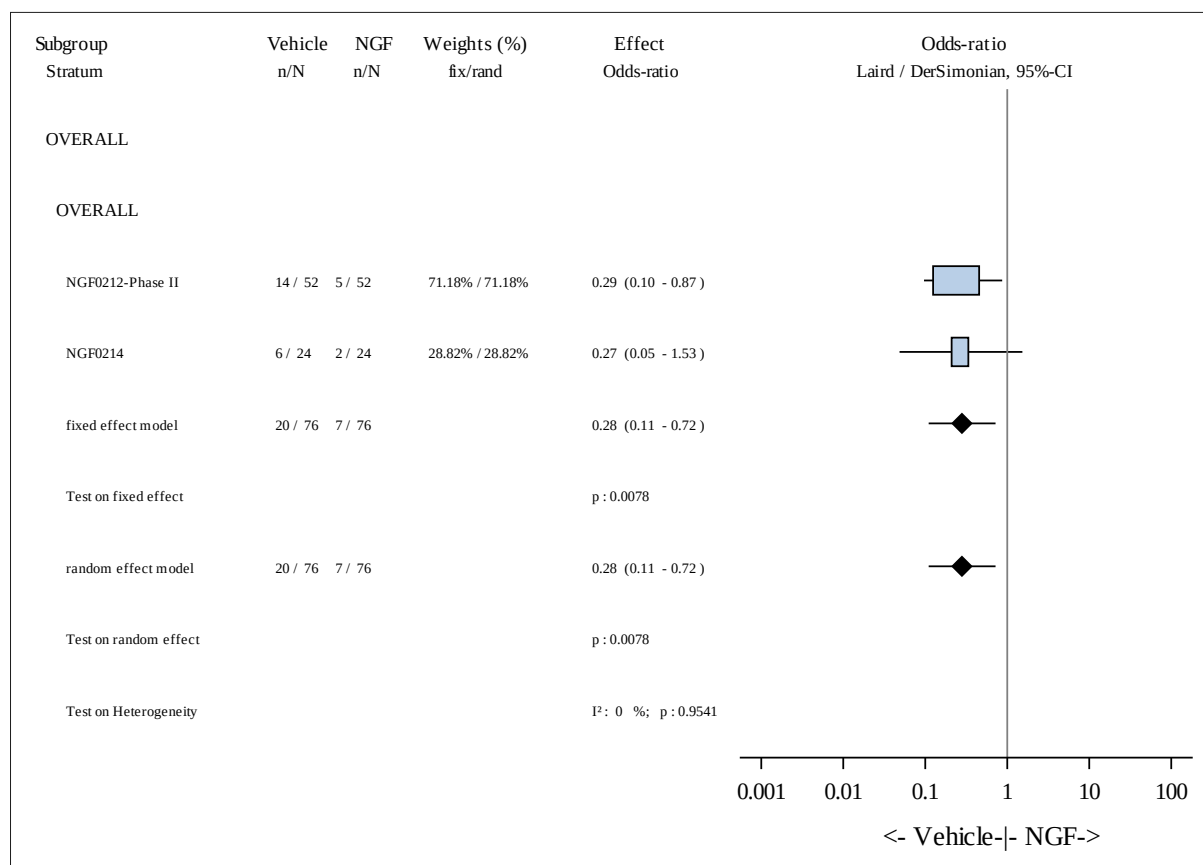


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert > 0,05 lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-20). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem OR von 0,28 (95 %-KI [0,11; 0,72]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0078 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten lag zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben zugunsten von Cenegermin vor.

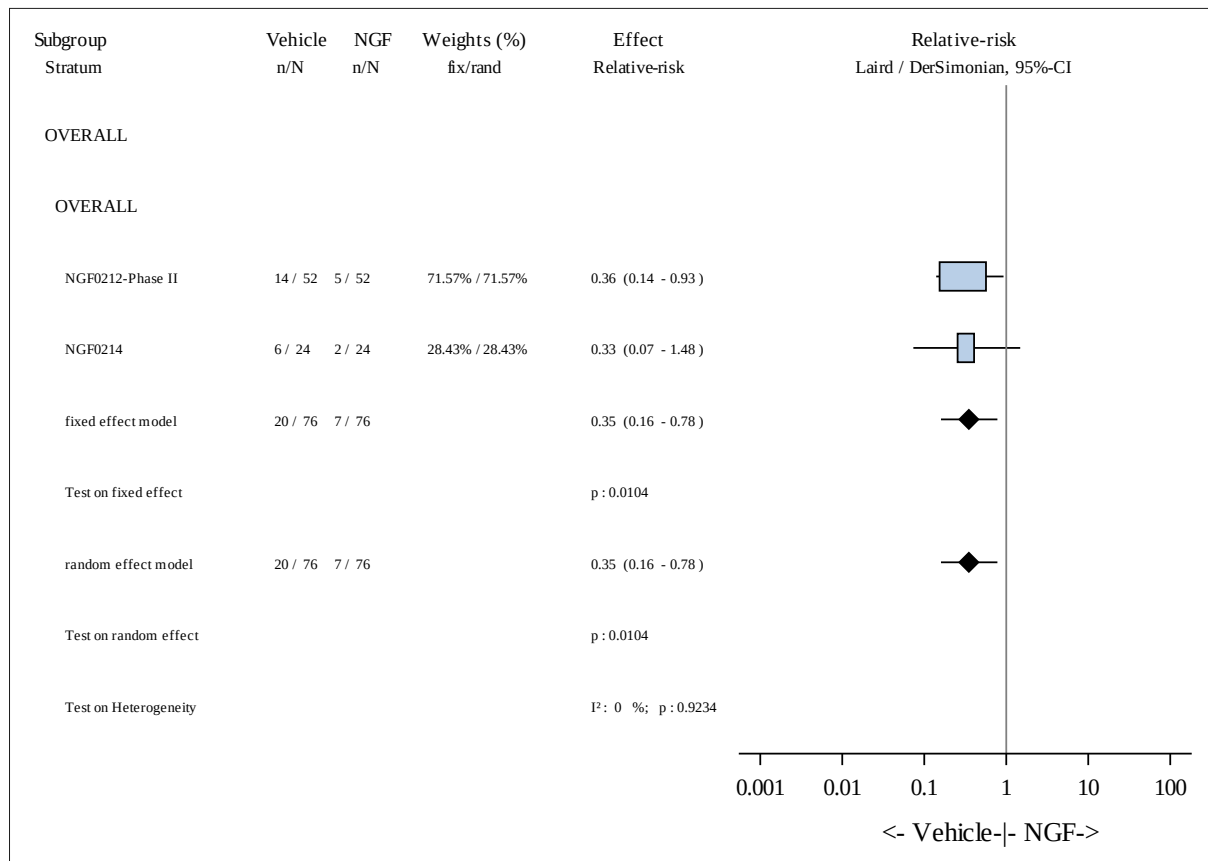


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert > 0,05 lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-21). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem RR von 0,35 (95 %-KI [0,16; 0,78]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0104 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten lag bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cenegermin vor.

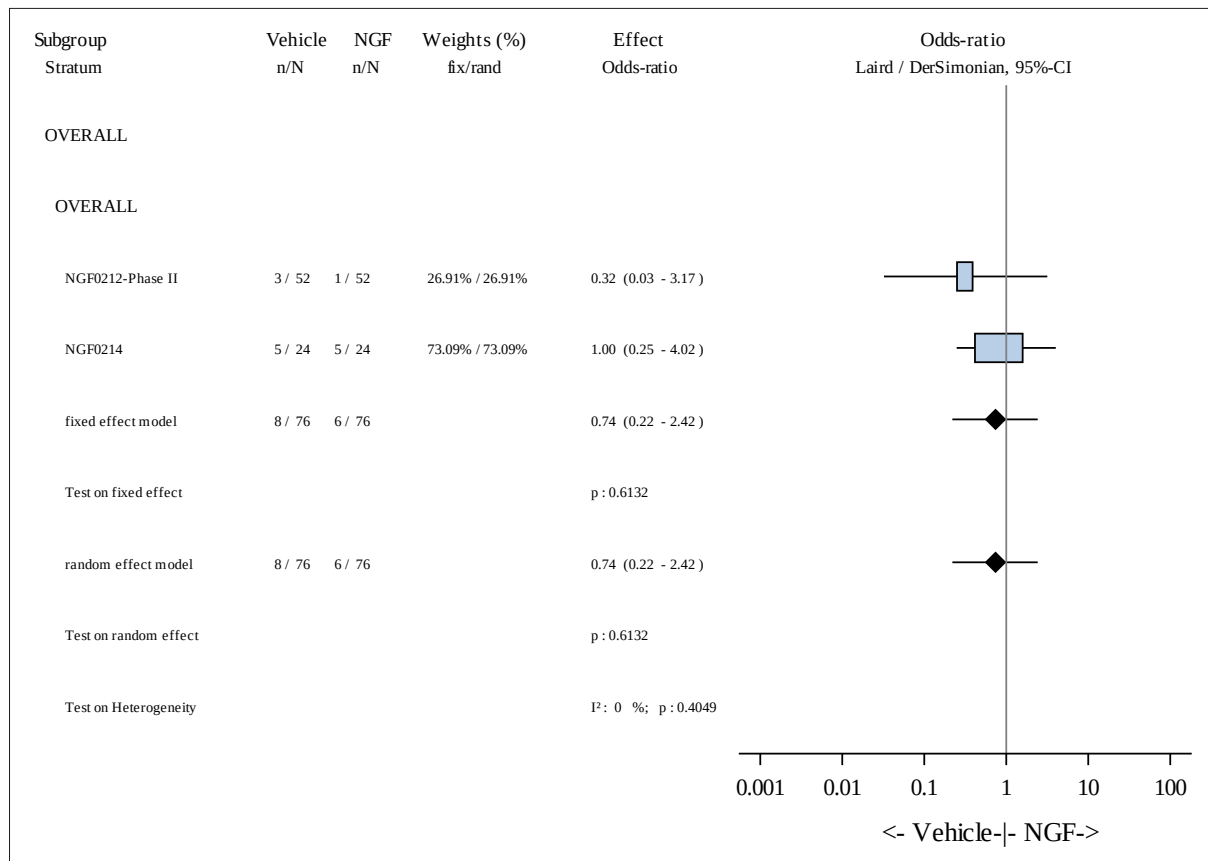


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$) lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-22). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit sinnvoll. Mit einem OR von 0,74 (95 %-KI [0,22; 2,42]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,6132 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion vor.

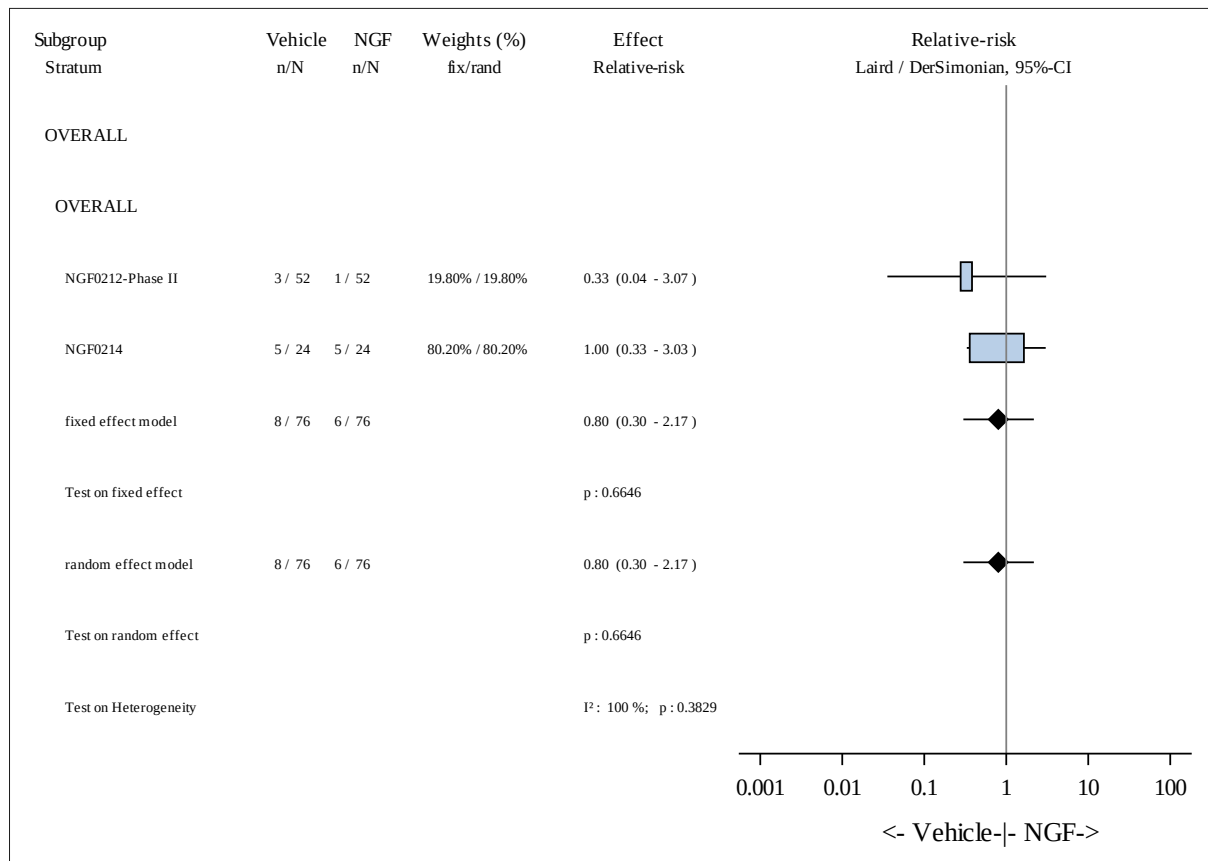


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % liegt ein Hinweis auf Heterogenität vor. Da jedoch gleichgerichtete Ergebnisse vorlagen und $p > 0,05$ ist (siehe Abbildung 4-23), ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 0,80 (95 %-KI [0,30; 2,17]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,6646 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Verschlechterung der Erkrankung aufgrund einer Infektion vor.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands erfolgte über die mittlere Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8 (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode). Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustand von Patienten. Der EQ-5D-Fragebogen besteht aus zwei Komponenten [32]: 1. VAS 2. Index zur Bewertung der Lebensqualität in fünf Domänen: • Mobilität • Selbstversorgung • Alltägliche Tätigkeiten • Schmerz/körperliche Beschwerden • Angst/Depression Der EQ-5D VAS ist eine valide und anerkannte Komponente des EQ-5D der zur Kategorie Morbidität gehört. Anhand des VAS-Scores bewerten die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (sehr schlechter Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). <u>Statistische Analysen</u> Die Auswertungen des explorativen Endpunkts erfolgten mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baselinewert als festen Effekten. Es wurden der LSM zur Beurteilung eines Behandlungsunterschieds und das Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz berechnet.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
ANCOVA = Analysis of Covariance, EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, LSM = Least Squares Mean, VAS = Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde doppelblind erhoben. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
EQ-5D VAS-Score zu Baseline		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	23,0	67,1
SD	NBB	26,90
Median	23,0	75,0
EQ-5D VAS-Score Woche 8		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	40,0	64,7
SD	NBB	38,90
Median	40,0	75,0

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	17,0	- 2,4
SD	NBB	30,29
Median	17,0	10,0
LSM	13,59	-1,94
SE	38,34	12,80
Cenegermin vs. Vehikel		
Differenz der LSM	-15,5	
95 %-KI	-122,8; 91,7	
Hedges' g	NBB	
95 %-KI Hedges' g	NBB	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
EQ-5D VAS-Score zu Baseline		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	69,1	60,0
SD	17,83	19,47
Median	70,0	60,0
EQ-5D VAS-Score Woche 8		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	67,2	65,2
SD	16,53	21,34
Median	70,0	70,0
Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	- 1,9	5,2
SD	17,65	20,09
Median	0,0	0,0
LSM	0,41	3,01
SE	2,68	2,64
Cenegermin vs. Vehikel		
Differenz der LSM	2,6	
95 %-KI	-5,0; 10,2	
Hedges' g	0,4	
95 %-KI Hedges' g	-0,1; 0,8	

	Vehikel	Cenegerman
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
EQ-5D VAS-Score zu Baseline		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	80,1	78,1
SD	12,68	18,40
Median	81,0	82,5
EQ-5D VAS-Score Woche 8		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	78,0	82,1
SD	18,97	15,04
Median	80,0	85,0
Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	-2,1	4,0
SD	14,99	7,54
Median	0,0	0,0
LSM	-1,84	3,82
SE	2,9	2,65
Cenegerman vs. Vehikel		
Differenz der LSM	5,7	
95 %-KI	-2,4; 13,7	
Hedges'g	0,5	
95 %-KI Hedges' g	-0,2; 1,2	
Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Wert nach Baseline hatten, um eine Veränderung bestimmen zu können.		
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, KI = Konfidenzintervall, LSM = Least Squares Mean, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = Visuelle Analogskala		
Quelle: [13]		

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 100 % im Cenegermin-Arm und 50 % im Vehikel-Arm, im Phase-II-Segment der Studie mindestens 70,0 % in beiden Behandlungsarmen. In der Studie NGF0214 betrug die Rücklaufquote 75,0 % im Cenegermin-Arm und 62,5 % im Vehikel-Arm (siehe Tabelle 4-34).

Das zum Effektschätzer Hedges' g zugehörige Konfidenzintervall zeigt hinsichtlich des Endpunkts „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ auf Basis der 95 %-KI keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

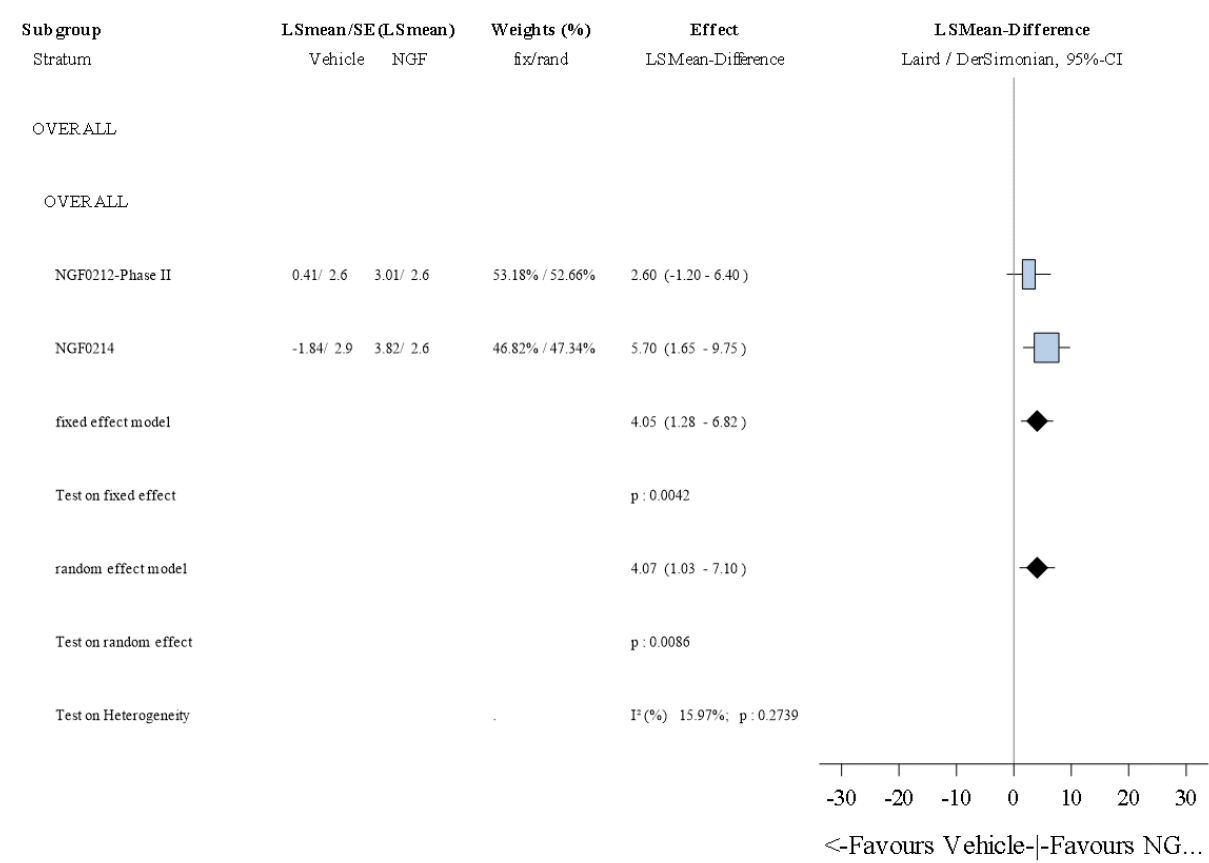


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Differenz LSM

Mit einem I^2 von 16 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-24). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einer LSM-Differenz von 4,05 (95 %-KI [1,28; 6,82]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0042 unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten liegt bezüglich der Änderung des Gesundheitszustands gemessen anhand des Items EQ-5D-VAS zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cenegermin vor. Dieser signifikante Vorteil wird unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten bestätigt (LSM-Differenz 4,07; 95 %-KI [1,03; 7,10]; $p = 0,0086$). Die

klinische Relevanz wird durch ein Hedges'g von 0,43 (95 %-KI [0,23; 0,64]) und einen p-Wert $< 0,001$ sowohl für das Modell mit festen als auch zufälligen Effekten bestätigt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.7 Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die klinische Evaluation des Endpunkts „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ erfolgte nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode). Der NEI VFQ-25-Fragebogen ist ein validierter psychodiagnostischer Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Sehbeeinträchtigten [34]. Er ist geeignet, die alltagsrelevanten Sehbeeinträchtigungen von Patienten mit unterschiedlichsten Augenerkrankungen abzubilden. Der Fragebogen besteht aus drei Teilen und einem Set von insgesamt 25 Fragen [35]: Teil 1 beinhaltet 4 Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zum Sehvermögen, Teil 2 beinhaltet 12 Fragen zu Schwierigkeiten bei Alltagstätigkeiten, Teil 3 beinhaltet 9 Fragen zur Reaktion der Patienten auf Sehprobleme. Die Bewertung der visusbezogenen Lebensqualität erfolgte über die mittlere Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore, der als Durchschnitt der Einzelitems über einen drei Schritte umfassenden Algorithmus gemäß des Manuals berechnet wurde [47]: 1. Den Ergebnissen in Form von kategorischen Antworten wurde ein numerischer Wert zugewiesen. Es erfolgte eine Umkodierung der numerischen Werte auf einer Skala von 0 – 100 (je höher der Wert, desto besser die Funktionalität). 2. Gruppierung der umkodierten Scores für die visusbezogenen Fragen (2 - 25) in 11 Kategorien, der Mittelwert einer jeden Kategorie repräsentiert den Subskalscore. 3. Berechnung des Gesamtscores aus den 11 Subskalscores (fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt). Je höher der Gesamtscore, desto besser ist die Funktionalität. <u>Statistische Analysen</u> Die Auswertungen erfolgten mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) basierend auf der Änderung in Woche 8 gegenüber dem Baselinewert (LSM). Das Hedges' g wurde zur Beurteilung der klinischen Relevanz berechnet.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
LSM = Least Squares Mean, MMRM = Mixed Effect Model Repeat Measurement, NEI VFQ = National Eye Institute Visual Function Questionnaire	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I		
N	2	7
NEI VFQ-25-Score zu Baseline		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	22,1	54,9
SD	NBB	22,77
Median	22,1	48,5
NEI VFQ-25-Score Woche 8		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	17,1	59,1
SD	NBB	22,74
Median	17,1	53,2

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW	1	4,3
SD	NBB	21,67
Median	-5,0	9,6
LSM	-18,03	6,15
SE	NBB	8,03
Cenegermin vs. Vehikel		
Differenz der LSM	24,2	
95 %-KI	-41,2; 89,6	
Hedges' g	NBB	
95 %-KI Hedges' g	NBB	
Studie NGF0212 Phase II		
N	52	52
NEI VFQ-25-Score zu Baseline		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	60,7	56,0
SD	23,55	24,09
Median	69,9	60,9
NEI VFQ-25-Score Woche 8		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	63,6	61,1
SD	22,09	26,04
Median	68,50	71,5
Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	40 (76,9)	41 (78,8)
MW	2,9	5,1
SD	11,67	4,84
Median	2,1	4,7
LSM	3,1	4,84
SE	1,78	1,76
Cenegermin vs. Vehikel		
Differenz der LSM	1,7	
95 %-KI	-3,2; 6,7	
Hedges' g	0,2	
95 %-KI Hedges' g	-0,2; 0,6	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214		
N	24	24
NEI VFQ-25-Score zu Baseline		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	63,7	63,3
SD	18,22	21,25
Median	68,4	65,8
NEI VFQ-25-Score Woche 8		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	64,2	63,8
SD	21,71	19,80
Median	73,8	65,1
Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		
n (%)	15 (62,5)	18 (75,0)
MW	0,5	0,6
SD	11,15	9,37
Median	1,0	-1,6
LSM	0,53	0,62
SE	2,63	2,40
Cenegermin vs. Vehikel		
Differenz der LSM	0,1	
95 %-KI	-7,2; 7,4	
Hedges' g	0,0	
95 %-KI Hedges' g	-0,7; 0,7	
Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Wert nach Baseline hatten, um eine Veränderung bestimmen zu können. KI = Konfidenzintervall, LSM = Least Squares Mean, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, RCT = Randomized Controlled Trial, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error Quelle: [13]		

Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 100 % im Cenegermin-Arm und 50 % im Vehikel-Arm. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug in Studie NGF0212 Phase II in beiden Behandlungsarmen über 70 %. In Studie NGF0214 betrug die Rücklaufquote der Fragebögen in der Vehikel-Gruppe 62,5 % und in der Cenegermin-Gruppe 75,0 % (siehe Tabelle 4-37).

In den Studien ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts Veränderung in der visusbezogenen Lebensqualität anhand des NEI-VFQ-25-Gesamtscores kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das Hedges' g betragsmäßig im Irrelevanzbereich von $\leq 0,2$ liegt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

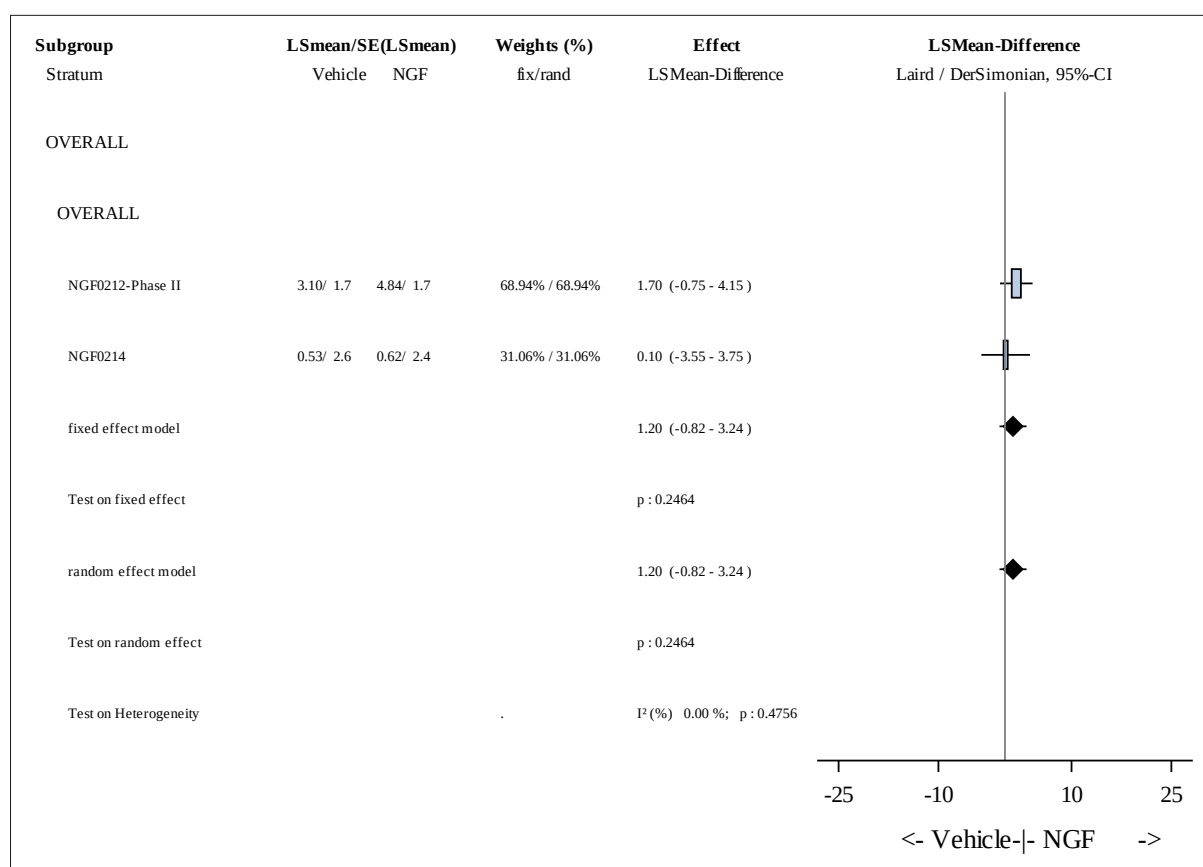


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore von Baseline zu Woche 8“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß Differenz LSM

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-26). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit

gerechtfertigt. Mit einer LSM-Differenz von 1,20 (95 %-KI [-0,82; 3,24]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,2464 sowohl unter Verwendung eines Modells mit zufälligen als auch mit festen Effekten liegt bezüglich der Veränderung des NEI-VFQ-25-Gesamtscore von Baseline zu Woche 8 zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Da keine statistische Signifikanz in der LSM-Differenz vorlag, erübrigt sich die meta-analytische Darstellung einer klinischen Relevanz mittels Hedges' g.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.8 Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Die klinische Evaluation des Endpunkts „Okulare Verträglichkeit“ erfolgte nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen (Ende der kontrollierten Behandlungsperiode) im Vergleich zu Baseline anhand der VAS-Skala. Die VAS ist ein valides und zuverlässiges Instrument zur Messung subjektiver Empfindungen. Die „Okulare Verträglichkeit“ wurde als explorativer Sicherheitsendpunkt mittels 7 unterschiedlicher Symptome erfasst [36]: 1. Fremdkörpergefühl 2. Brennen oder Stechen 3. Juckreiz 4. Augenschmerzen 5. Klebriges Gefühl 6. Verschwommenes Sehen 7. Lichtscheu Die Bewertung erfolgte für die einzelnen VAS-Symptomscores und den VAS-Gesamtscore. Der Gesamtscore wurde als Mittelwert der individuellen Scores der sieben Symptome berechnet. In Fällen, in denen nicht für alle sieben Symptome ein individueller VAS-Score vorlag, wurde der Gesamtscore aus den vorhandenen Symptomscores berechnet. Die VAS-Scores wurden nur für das Studienauge erfasst. Die Messung der Symptome erfolgte durch den Patienten vor jeder Augenuntersuchung auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 100 (stärkste vorstellbare Empfindung). <u>Statistische Analysen</u> Die Auswertungen des explorativen Endpunkts erfolgten mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baselinewert als festen Effekten. Es wurden der LSM zur Beurteilung eines Behandlungsunterschieds und das Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz berechnet.
NGF0214	Wie Studie NGF0212 mit dem folgenden Unterschied: Der VAS-Gesamtscore ist der Mittelwert der individuellen Scores der sieben Symptome. In Fällen, in denen nicht für alle sieben Symptome ein individueller VAS-Score vorlag, wurde der Gesamtscore aus den vorhandenen Symptomscores berechnet, wenn mindestens fünf von den sieben Symptomscores vorhanden waren.
ANCOVA = Analysis of Covariance, LSM = Least Squares Mean, VAS = Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
VAS-Gesamtscore		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	48,3 (48,3)	41,6 (37,9)
SD (SE)	NBB	13,84 (5,2)
Woche 8, n (%)	1	7
MW (Median)	10,7 (10,7)	26,6 (21,4)
SD (SE)	NBB	20,7 (7,8)

	Vehikel	Cenegernin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-37,6 (-37,6)	-15,1 (-14,3)
SD (SE)	NBB	17,09 (6,5)
LSM (SE LSM)	-36,73 (18,87)	-15,18 (7,04)
Differenz der LSM [95 %-KI]	21,5 [-30,4; 73,5]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Subskalenscore „Verschwommenes Sehen“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	84,0 (84,0)	85,7 (90,0)
SD (SE)	NBB	14,74 (5,6)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	40,0 (40,0)	60,7 (79,0)
SD (SE)	NBB	42,73 (16,1)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-44,0 (-44,0)	-25,0 (-20,0)
SD (SE)	NBB	32,15 (12,1)
LSM (SE LSM)	-42,01 (28,01)	-25,28 (10,58)
Differenz der LSM [95 %-KI]	16,7 [-60,3; 93,7]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Subskalenscore „Brennen oder Stechen“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	12,0 (12,0)	30,7 (10,0)
SD (SE)	NBB	38,78 (14,7)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	0,0 (0,0)	18,6 (10,0)
SD (SE)	NBB	23,69 (9,0)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-12,0 (-12,0)	-12,1 (0,0)
SD (SE)	NBB	28,27 (10,7)
LSM (SE LSM)	-21,48 (19,09)	-10,79 (7,13)
Differenz der LSM [95 %-KI]	10,7 [-41,9; 63,3]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Subskalenscore „Fremdkörpergefühl“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	62,0 (62,0)	24,0 (30,0)
SD (SE)	NBB	19,76 (7,5)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	0,0 (0,0)	11,1 (10,0)
SD (SE)	NBB	11,94 (4,5)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-62,0 (-62,0)	-12,9 (0,0)
SD (SE)	NBB	17,03 (6,4)
LSM (SE LSM)	-39,09 (13,60)	-16,13 (4,38)
Differenz der LSM [95 %-KI]	23,0 [-15,3; 61,2]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Subskalenscore „Juckreiz“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	31,0 (31,0)	18,7 (20,0)
SD (SE)	NBB	19,62 (7,4)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	0,0 (0,0)	8,7 (1,0)
SD (SE)	NBB	12,04 (4,5)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-31,0 (-31,0)	-10,0 (0,0)
SD (SE)	NBB	23,10 (8,7)
LSM (SE LSM)	-20,20 (13,51)	-11,54 (5,00)
Differenz der LSM [95 %-KI]	8,7 [-28,6; 45,9]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Subskalenscore „Augenschmerzen“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	76,0 (76,0)	33,6 (30,0)
SD (SE)	NBB	34,73 (13,1)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	30,0 (30,0)	27,6 (18,0)
SD (SE)	NBB	30,90 (11,7)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-46,0 (-46,0)	-6,0 (0,0)
SD (SE)	NBB	30,72 (11,6)
LSM (SE LSM)	-27,61 (30,42)	-8,63 (10,68)
Differenz der LSM [95 %-KI]	19,0 [-65,6; 103,5]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS- Subskalenscore „Lichtscheu“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	61,0 (61,0)	66,6 (77,0)
SD (SE)	NBB	29,85 (11,3)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	0,0 (0,0)	45,9 (49,0)
SD (SE)	NBB	40,22 (15,2)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-61,0 (-61,0)	-20,7 (-10,0)
SD (SE)	NBB	34,13 (12,9)
LSM (SE LSM)	-62,20 (36,59)	-20,54 (13,80)
Differenz der LSM [95 %-KI]	41,7 [-58,9; 142,2]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS- Subskalenscore „Klebriges Gefühl“		
Baseline, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	12,0 (12,0)	32,1 (20,0)
SD (SE)	NBB	35,34 (13,4)
Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	5,0 (5,0)	13,4 (0,0)
SD (SE)	NBB	17,77 (6,7)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	1 (50,0)	7 (100,0)
MW (Median)	-7,0 (-7,0)	-18,7 (-10,0)
SD (SE)	NBB	38,32 (14,5)
LSM (SE LSM)	-23,95 (19,8)	-16,29 (7,36)
Differenz der LSM [95 %-KI]	7,7 [-46,9; 62,2]	
Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
VAS-Gesamtscore		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	42,0 (43,7)	38,9 (33,6)
SD (SE)	18,80 (3,0)	19,20 (3,0)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	26,4 (24,3)	29,2 (26,1)
SD (SE)	14,47 (2,3)	21,33 (3,3)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-15,7 (-15,1)	-9,7 (-11,4)
SD (SE)	15,68 (2,5)	18,45 (2,8)
LSM (SE LSM)	-14,95 (2,38)	-10,39 (2,32)
Differenz der LSM [95 %-KI]	4,6 [-2,1; 11,2]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,3 [-0,1; 0,8]	
VAS- Subskalenscore „Verschwommenes Sehen“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	77,8 (90,0)	83,9 (92,5)
SD (SE)	26,46 (4,2)	22,27 (3,4)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	60,4 (65,0)	57,7 (58,5)
SD (SE)	32,07 (5,1)	35,66 (5,5)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-17,4 (-10,0)	-26,2 (-19,0)
SD (SE)	28,55 (4,5)	31,58 (4,9)
LSM (SE LSM)	-18,34 (4,68)	-25,34 (4,56)
Differenz der LSM [95 %-KI]	-7,0 [-20,1; 6,0]	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,3 [-0,7; 0,1]	
VAS-Subskalenscore „Brennen oder Stechen“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	31,3 (18,0)	27,7 (20,0)
SD (SE)	31,84 (5,0)	30,63 (4,7)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	13,3 (7,0)	25,2 (10,0)
SD (SE)	19,68 (3,1)	30,35 (4,7)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-18,0 (-9,5)	-2,5 (0,0)
SD (SE)	32,97 (5,2)	26,76 (4,1)
LSM (SE LSM)	-16,84 (3,63)	-3,60 (3,55)
Differenz der LSM [95 %-KI]	13,2 [3,1; 23,4]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [0,1; 1,0]	
VAS-Subskalenscore „Fremdkörpergefühl“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	38,2 (27,5)	39,4 (37,5)
SD (SE)	36,54 (5,8)	35,00 (5,4)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	17,3 (10,0)	22,9 (10,0)
SD (SE)	22,93 (3,6)	31,83 (4,9)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-20,9 (-10,0)	-16,5 (-1,5)
SD (SE)	35,86 (5,7)	36,87 (5,7)
LSM (SE LSM)	-21,32 (4,12)	-16,07 (4,02)
Differenz der LSM [95 %-KI]	5,3 [-6,2; 16,7]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,1 [-0,3; 0,6]	
VAS-Subskalenscore „Juckreiz“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	23,4 (10,0)	23,2 (10,0)
SD (SE)	28,18 (4,5)	27,70 (4,3)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	14,5 (7,5)	15,9 (0,0)
SD (SE)	17,97 (2,8)	26,80 (4,1)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-8,9 (0,0)	-7,3 (0,0)
SD (SE)	25,59 (4,0)	22,67 (3,5)
LSM (SE LSM)	-8,83 (3,01)	-7,35 (2,94)
Differenz der LSM [95 %-KI]	1,5 [-6,9; 9,9]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,1 [-0,4; 0,5]	
VAS- Subskalenscore „Augenschmerzen“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	29,5 (20,0)	21,9 (10,0)
SD (SE)	32,40 (5,1)	29,32 (4,5)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	13,2 (0,0)	23,9 (10,0)
SD (SE)	21,65 (3,4)	32,11 (5,0)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-16,3 (-5,0)	2,0 (0,0)
SD (SE)	30,52 (4,8)	37,25 (5,7)
LSM (SE LSM)	-13,53 (4,16)	-0,64 (4,06)
Differenz der LSM [95 %-KI]	12,9 [1,3; 24,5]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [0,1; 1,0]	
VAS- Subskalenscore „Lichtscheu“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	66,3 (80,0)	58,1 (60,0)
SD (SE)	33,33 (5,3)	36,95 (5,7)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	48,8 (47,0)	44,9 (43,5)
SD (SE)	34,67 (5,5)	35,87 (5,5)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-17,5 (-10,0)	-13,2 (-10,0)
SD (SE)	29,02 (4,6)	40,44 (6,2)
LSM (SE LSM)	-15,39 (4,89)	-15,20 (4,77)
Differenz der LSM [95 %-KI]	0,2 [-13,5; 13,8]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,1 [-0,3; 0,6]	
VAS- Subskalenscore „Klebriges Gefühl“		
Baseline, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	27,8 (12,5)	18,0 (5,0)
SD (SE)	32,19 (5,1)	23,12 (3,6)
Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	17,1 (2,5)	13,8 (0,0)
SD (SE)	23,15 (3,7)	20,20 (3,1)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	40 (76,9)	42 (80,8)
MW (Median)	-10,7 (0,0)	-4,3 (0,0)
SD (SE)	29,95 (4,7)	29,55 (4,6)
LSM (SE LSM)	-6,84 (3,32)	-7,91 (3,24)
Differenz der LSM [95 %-KI]	-1,1 [-10,4; 8,2]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,2 [-0,2; 0,6]	
Studie NGF0214	N = 24	N = 24
VAS-Gesamtscore		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	25,2 (22,5)	27,6 (22,8)
SD (SE)	10,66 (2,8)	16,08 (3,8)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	19,6 (17,6)	26,4 (23,5)
SD (SE)	12,88 (3,4)	20,41 (4,8)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-5,6 (-4,2)	-1,3 (-5,9)
SD (SE)	15,66 (4,2)	18,32 (4,3)
LSM (SE LSM)	-6,24 (4,33)	-0,76 (3,82)
Differenz der LSM [95 %-KI]	5,5 [-6,4; 17,3]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,2 [-0,5; 0,9]	
VAS- Subskalenscore „Verschwommenes Sehen“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	60,7 (69,5)	63,7 (80,0)
SD (SE)	34,18 (9,1)	36,99 (8,7)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	57,5 (75,0)	42,2 (35,0)
SD (SE)	39,27 (10,5)	39,63 (9,3)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-3,2 (2,0)	-21,6 (-7,5)
SD (SE)	40,67 (10,9)	29,51 (7,0)
LSM (SE LSM)	-3,83 (8,77)	-21,08 (7,74)
Differenz der LSM [95 %-KI]	-17,2 [-41,2; 6,7]	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,5 [-1,2; 0,2]	
VAS-Subskalenscore „Brennen oder Stechen“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	13,6 (5,5)	13,6 (1,0)
SD (SE)	20,14 (5,4)	22,88 (5,4)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	9,3 (0,5)	9,6 (2,5)
SD (SE)	14,58 (3,9)	18,05 (4,3)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-4,3 (0,0)	-3,9 (0,0)
SD (SE)	20,99 (5,6)	29,69 (7,0)
LSM (SE LSM)	-4,28 (4,51)	-3,95 (3,98)
Differenz der LSM [95 %-KI]	0,3 [-12,0; 12,6]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,0 [-0,7; 0,7]	
VAS-Subskalenscore „Fremdkörpergefühl“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	17,1 (3,5)	9,9 (0,5)
SD (SE)	21,59 (5,8)	24,39 (5,7)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	11,1 (7,5)	12,7 (10,0)
SD (SE)	14,28 (3,8)	18,66 (4,4)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-6,1 (-1,5)	2,8 (1,5)
SD (SE)	23,94 (6,4)	11,70 (2,8)
LSM (SE LSM)	-3,88 (3,57)	1,13 (3,15)
Differenz der LSM [95 %-KI]	5,0 [-4,8; 14,8]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,2; 1,2]	
VAS-Subskalenscore „Juckreiz“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	11,9 (1,5)	20,5 (6,5)
SD (SE)	22,56 (6,0)	30,26 (7,1)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	8,2 (5,0)	31,7 (15,0)
SD (SE)	9,83 (2,6)	34,14 (8,0)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-3,6 (0,0)	11,2 (5,0)
SD (SE)	22,45 (6,0)	35,93 (8,5)
LSM (SE LSM)	-6,89 (6,82)	13,69 (6,01)
Differenz der LSM [95 %-KI]	20,6 [1,9; 39,3]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,2; 1,2]	
VAS- Subskalenscore „Augenschmerzen“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	9,6 (7,5)	27,8 (20,0)
SD (SE)	10,95 (2,9)	27,77 (6,5)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	14,4 (7,5)	20,4 (10,0)
SD (SE)	19,44 (5,2)	26,79 (6,3)

	Vehikel	Cenegermin
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	4,8 (0,0)	-7,4 (-6,0)
SD (SE)	16,18 (4,3)	32,02 (7,5)
LSM (SE LSM)	-1,65 (6,39)	-2,38 (5,58)
Differenz der LSM [95 %-KI]	-0,7 [-18,8; 17,3]	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,5 [-1,2; 0,3]	
VAS- Subskalenscore „Lichtscheu“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	53,6 (50,0)	44,0 (37,5)
SD (SE)	40,55 (10,8)	34,42 (8,1)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	25,9 (17,0)	43,3 (40,0)
SD (SE)	31,84 (8,5)	35,36 (8,3)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	-27,7 (-44,0)	-0,7 (-2,5)
SD (SE)	49,21 (13,2)	45,63 (10,8)
LSM (SE LSM)	-22,92 (9,19)	-4,40 (8,09)
Differenz der LSM [95 %-KI]	18,5 [-6,6; 43,7]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,6 [-0,2; 1,3]	
VAS- Subskalenscore „Klebriges Gefühl“		
Baseline, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	9,7 (1,5)	14,0 (5,0)
SD (SE)	16,75 (4,5)	17,21 (4,1)
Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	10,8 (3,0)	24,7 (10,0)
SD (SE)	15,74 (4,2)	30,59 (7,2)
Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (58,3)	18 (75,0)
MW (Median)	1,1 (0,0)	10,7 (3,5)
SD (SE)	13,51 (3,6)	22,06 (5,2)
LSM (SE LSM)	1,04 (5,14)	10,69 (4,53)
Differenz der LSM [95 %-KI]	9,6 [-4,4; 23,7]	
Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,2; 1,2]	
Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Wert nach Baseline hatten, um eine Veränderung bestimmen zu können.		
N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, VAS = Visuelle Analogskala, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, MW = Mittelwert LSM = Least Squares Mean, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, RCT = Randomized Controlled Trial, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, NBB = nicht berechenbar		
Quelle: [13]		

In den Studien war anhand des Effektmaßes Hedges' g und der zugehörigen Konfidenzintervalle zu 95 % kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen erkennbar und die Sicherheit in Bezug auf Okulare Verträglichkeit vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ wurde zwischen den Studien NGF0212 Phase-II und NGF0214 unterschiedlich operationalisiert. Es wurde daher keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse vorgenommen.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse (UEs) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „UEs“

Studie	Operationalisierung
NGF0212 REPARO	Als UE galt jegliches behandlungsbedingte unerwünschte medizinisches Ereignis, welches während der klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Alle erfassten UEs wurden ebenfalls nach Systemorganklasse gemäß MedDRA (Version 15.1) klassifiziert. UEs wurden unabhängig von der Schwere oder dem beurteilten Zusammenhang mit der Studienmedikation in der elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert. In dem Phase-I-Segment der Studie wurden alle UEs zusätzlich von einem speziellen Safety Review Team (SRT) überwacht. Beurteilung der Intensität bzw. des Schweregrades: Die Intensität eines UEs wurde unter Berücksichtigung des Schweregrades klassifiziert als leicht, moderat oder schwer. Alle UEs werden für die 8-wöchige KBP berichtet. <u>Statistische Auswertung</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von Cenegermin wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Vehikel-Kontrolle erhalten haben. Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert.
NGF0214	Wie Studie NGF0212 Alle erfassten UEs wurden hier nach Systemorganklasse gemäß MedDRA der Version 19.0 klassifiziert.
ARR = Absolute Risikoreduktion, eCRF = elektronischen Case Report Form, KBP = Kontrollierte Behandlungsperiode, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko; SRT = Safety Review Team, UE = Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UEs)“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UEs)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „UEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE		
n (%)	2 (100,0)	5 (71,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,44	
SE	5,62	
95 %-KI	0,01; 12,98	
p-Wert	0,6472	
Relatives Risiko	0,73	
SE	1,42	
95 %-KI	0,48; 1,13	
p-Wert	0,3758	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,05; 0,62	
p-Wert	0,0877	
Anzahl der Patienten mit leichten UEs		
n (%)	2 (100,0)	5 (71,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,44	
SE	5,62	
95 %-KI	0,01; 12,98	
p-Wert	0,6472	
Relatives Risiko	0,73	
SE	1,42	
95 %-KI	0,48; 1,13	
p-Wert	0,3758	
Absolute Risikoreduktion	0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,05; 0,62	
p-Wert	0,0877	
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs		
n (%)	1 (50,0)	3 (42,9)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,75	
SE	4,99	
95 %-KI	0,03; 17,51	
p-Wert	0,8679	
Relatives Risiko	0,86	
SE	2,30	
95 %-KI	0,17; 4,37	
p-Wert	0,8663	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
SE	0,40	
95 %-KI	-0,71; 0,86	
p-Wert	0,8709	

	Vehikel	Cenegermin
Anzahl der Patienten mit schweren UEs		
n (%)	0 (0)	2 (28,6)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,27	
SE	5,62	
95 %-KI	0,08; 67,05	
p-Wert	0,6477	
Relatives Risiko	1,67	
SE	4,03	
95 %-KI	0,11; 24,26	
p-Wert	0,7261	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,62; 0,05	
p-Wert	0,0877	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE		
n (%)	20 (38,5)	26 (50,0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,60	
SE	1,49	
95 %-KI	0,73; 3,49	
p-Wert	0,2410	
Relatives Risiko	1,30	
SE	1,25	
95 %-KI	0,84; 2,02	
p-Wert	0,2422	
Absolute Risikoreduktion	-0,12	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,30; 0,07	
p-Wert	0,2324	
Anzahl der Patienten mit leichten UEs		
n (%)	15 (28,8)	13 (25,0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,82	
SE	1,56	
95 %-KI	0,35; 1,96	
p-Wert	0,6684	

	Vehikel	Cenegermin
Relatives Risiko	0,87	
SE	1,38	
95 %-KI	0,46; 1,64	
p-Wert	0,6786	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,13; 0,21	
p-Wert	0,6698	
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs		
n (%)	10 (19,2)	12 (23,1)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,26	
SE	1,62	
95 %-KI	0,49; 3,24	
p-Wert	0,6447	
Relatives Risiko	1,20	
SE	1,46	
95 %-KI	0,57; 2,53	
p-Wert	0,6428	
Absolute Risikoreduktion	-0,04	
SE	0,08	
95 %-KI	-0,20; 0,12	
p-Wert	0,6297	
Anzahl der Patienten mit schweren UEs		
n (%)	4 (7,7)	7 (13,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,87	
SE	1,94	
95 %-KI	0,51; 6,81	
p-Wert	0,3505	
Relatives Risiko	1,75	
SE	1,81	
95 %-KI	0,54; 5,62	
p-Wert	0,3512	
Absolute Risikoreduktion	-0,06	
SE	0,06	
95 %-KI	-0,18; 0,06	
p-Wert	0,3221	

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214	N = 24	N = 23
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE		
n (%)	18 (75,0)	21 (91,3)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	3,50	
SE	2,40	
95 %-KI	0,63; 19,54	
p-Wert	0,1529	
Relatives Risiko	1,22	
SE	1,14	
95 %-KI	0,94; 1,58	
p-Wert	0,1292	
Absolute Risikoreduktion	-0,16	
SE	0,11	
95 %-KI	-0,37; 0,04	
p-Wert	0,1462	
Anzahl der Patienten mit leichten UEs		
n (%)	14 (58,3)	19 (82,6)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	3,39	
SE	1,99	
95 %-KI	0,88; 13,08	
p-Wert	0,0757	
Relatives Risiko	1,42	
SE	1,22	
95 %-KI	0,96; 2,08	
p-Wert	0,0775	
Absolute Risikoreduktion	-0,24	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,49; 0,01	
p-Wert	0,0645	

	Vehikel	Cenegermin
Anzahl der Patienten mit moderaten UEs		
n (%)	7 (29,2)	10 (43,5)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,87	
SE	1,85	
95 %-KI	0,56; 6,24	
p-Wert	0,3134	
Relatives Risiko	1,49	
SE	1,49	
95 %-KI	0,68; 3,25	
p-Wert	0,3221	
Absolute Risikoreduktion	-0,14	
SE	0,14	
95 %-KI	-0,42; 0,13	
p-Wert	0,3221	
Anzahl der Patienten mit schweren UEs		
n (%)	4 (16,7)	5 (21,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,39	
SE	2,11	
95 %-KI	0,32; 5,99	
p-Wert	0,6723	
Relatives Risiko	1,30	
SE	1,83	
95 %-KI	0,40; 4,26	
p-Wert	0,6773	
Absolute Risikoreduktion	-0,05	
SE	0,11	
95 %-KI	-0,28; 0,17	
p-Wert	0,6624	

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anteil der Patienten mit UE, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial, SE = Standardfehler, UE = unerwünschtes Ereignis

Quelle: [13]

Es zeigte sich in den Studien NGF0212 Phase I, NGF0212 Phase II und NGF0214 sowohl für die UEs insgesamt als auch nach Unterteilung in milde, moderate und schwere UEs kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Vehikel und Cenegermin.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

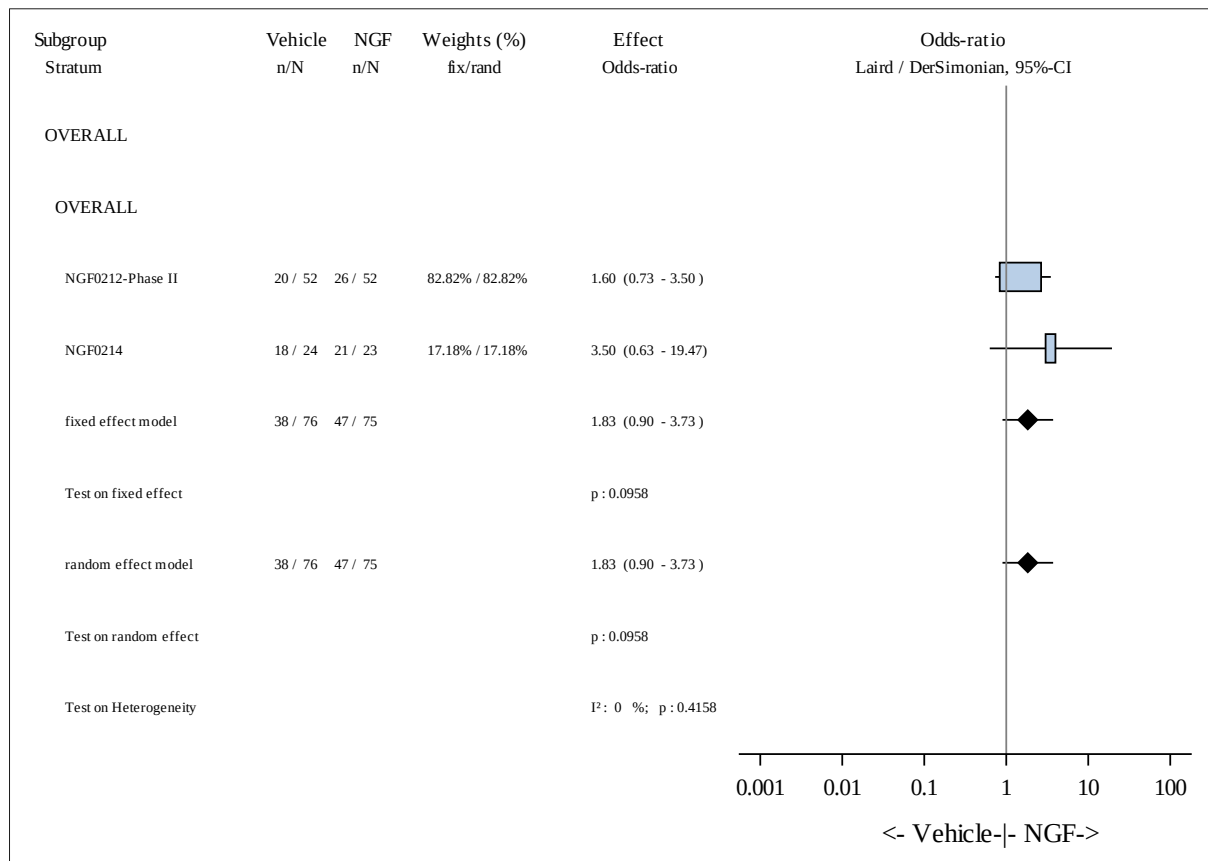


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 UE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-26). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,83 (95 %-KI [0,90; 3,73]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0958 liegt unter Verwendung eines Modells mit festen als auch mit zufälligen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von UEs vor.

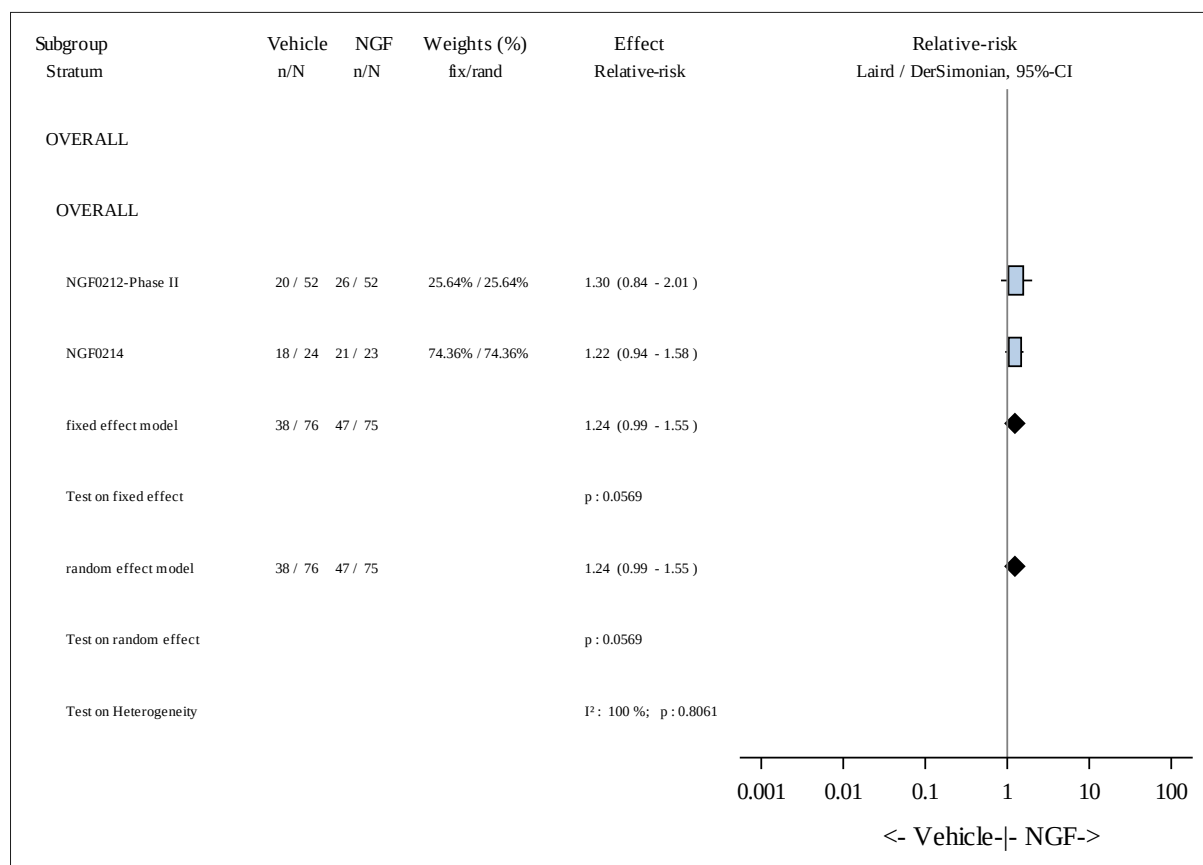


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 UE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-27). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,24 (95 %-KI [0,99; 1,55]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,0569 liegt unter Verwendung eines Modells mit festen als auch mit zufälligen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von UEs vor.

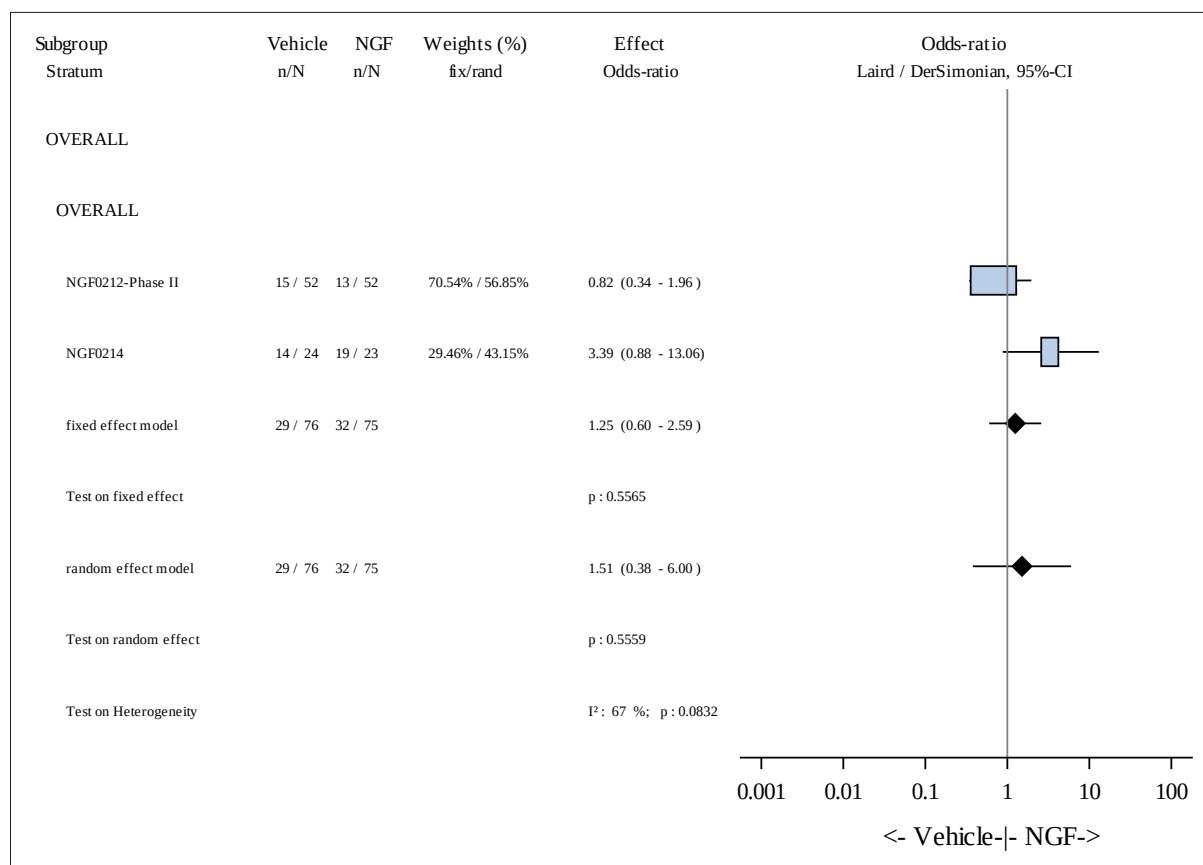


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit leichten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 67 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-28). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,25 (95 %-KI [0,60; 2,59]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,5565 liegt beim Modell mit festen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von leichten UEs vor. Dies wird durch das Modell mit zufälligen Effekten bestätigt (OR = 1,51 (95 %-KI [0,38; 6,00]); $p = 0,5559$).

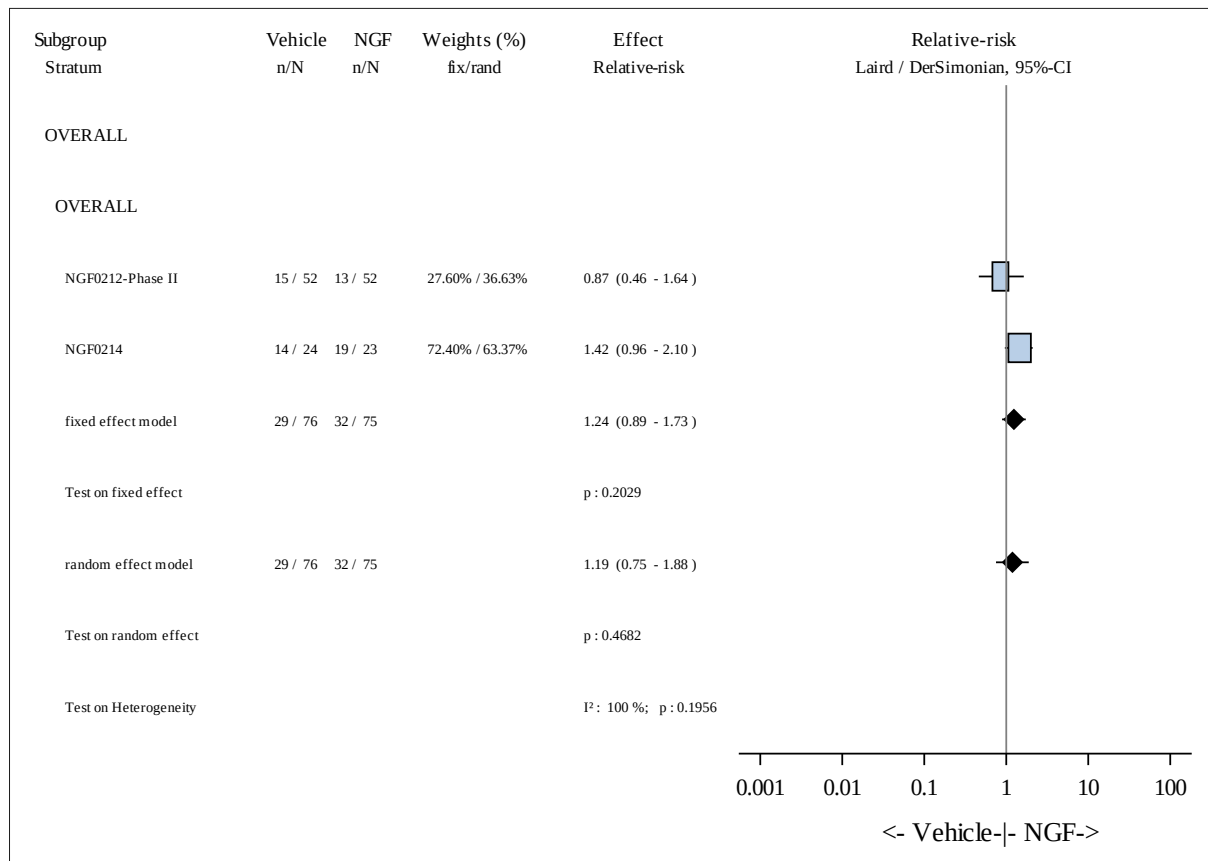


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit leichten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-29). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,24 (95 %-KI [0,89; 1,73]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,2029 liegt beim Modell mit festen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von leichten UEs vor. Dies wird durch das Modell mit zufälligen Effekten bestätigt (RR = 1,19; 95 %-KI [0,75; 1,88]; p = 0,4682).

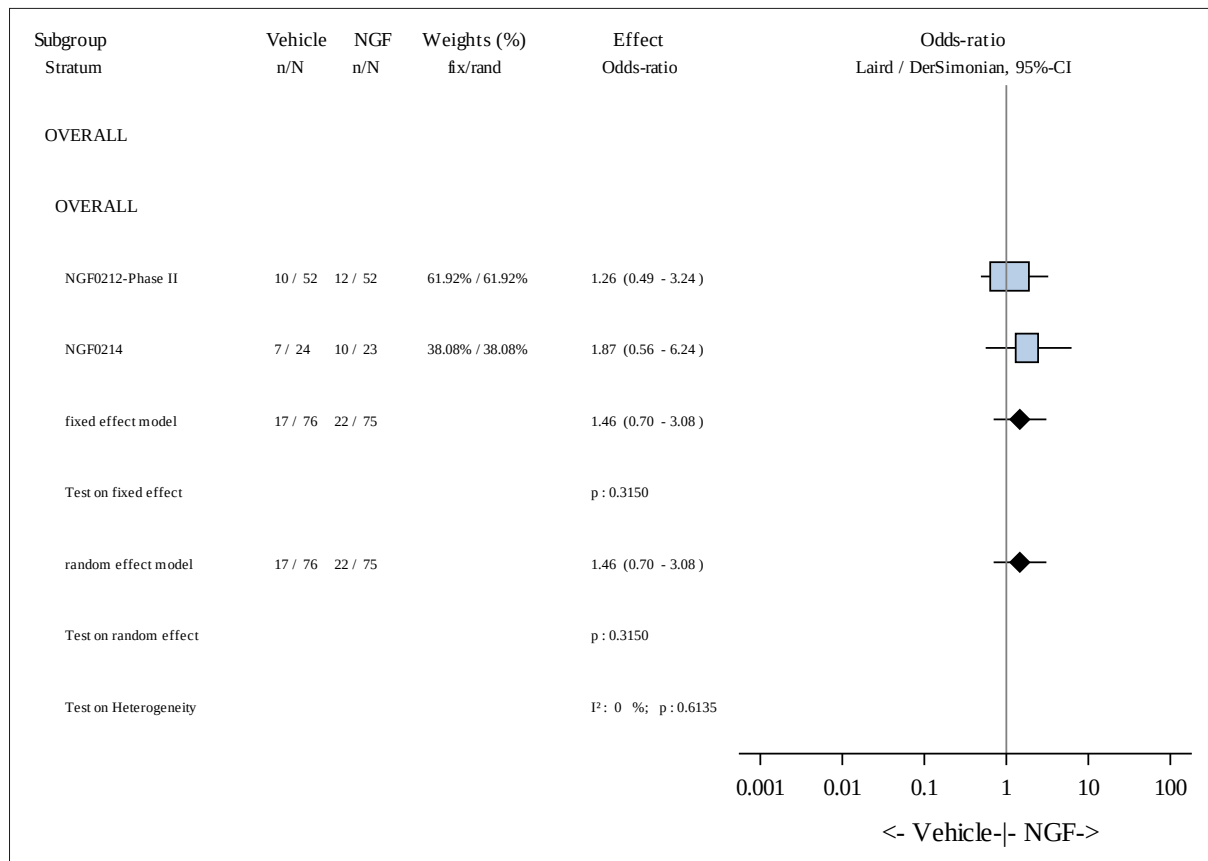


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit moderaten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-30). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,46 (95 %-KI[0,70; 3,08]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,3150 liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von moderaten UEs im Modell mit festen Effekten vor. Das Modell mit zufälligen Effekten bestätigt die Ergebnisse.

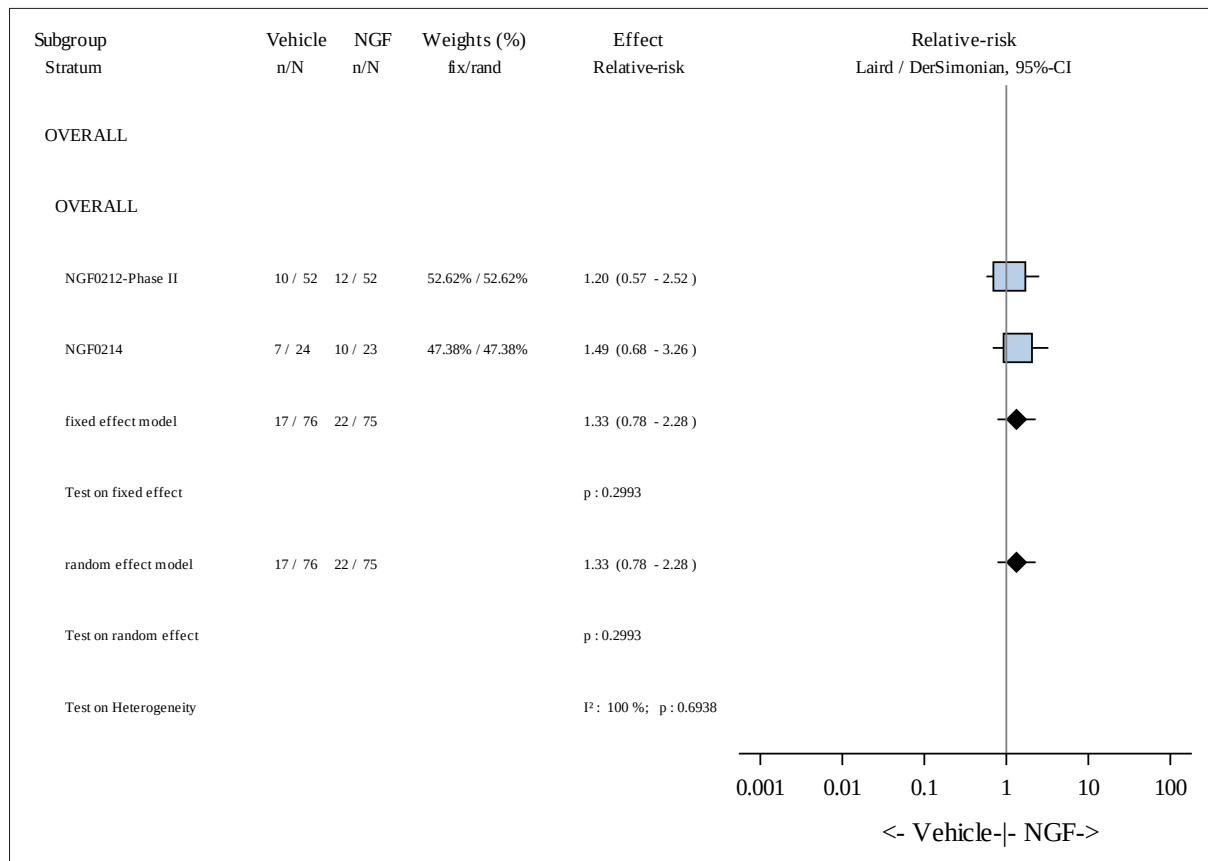


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit moderaten UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-31). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,33 (95 %-KI [0,78; 2,28]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,2993 liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von moderaten UEs im Modell mit festen Effekten vor. Das Modell mit zufälligen Effekten bestätigte die Ergebnisse.

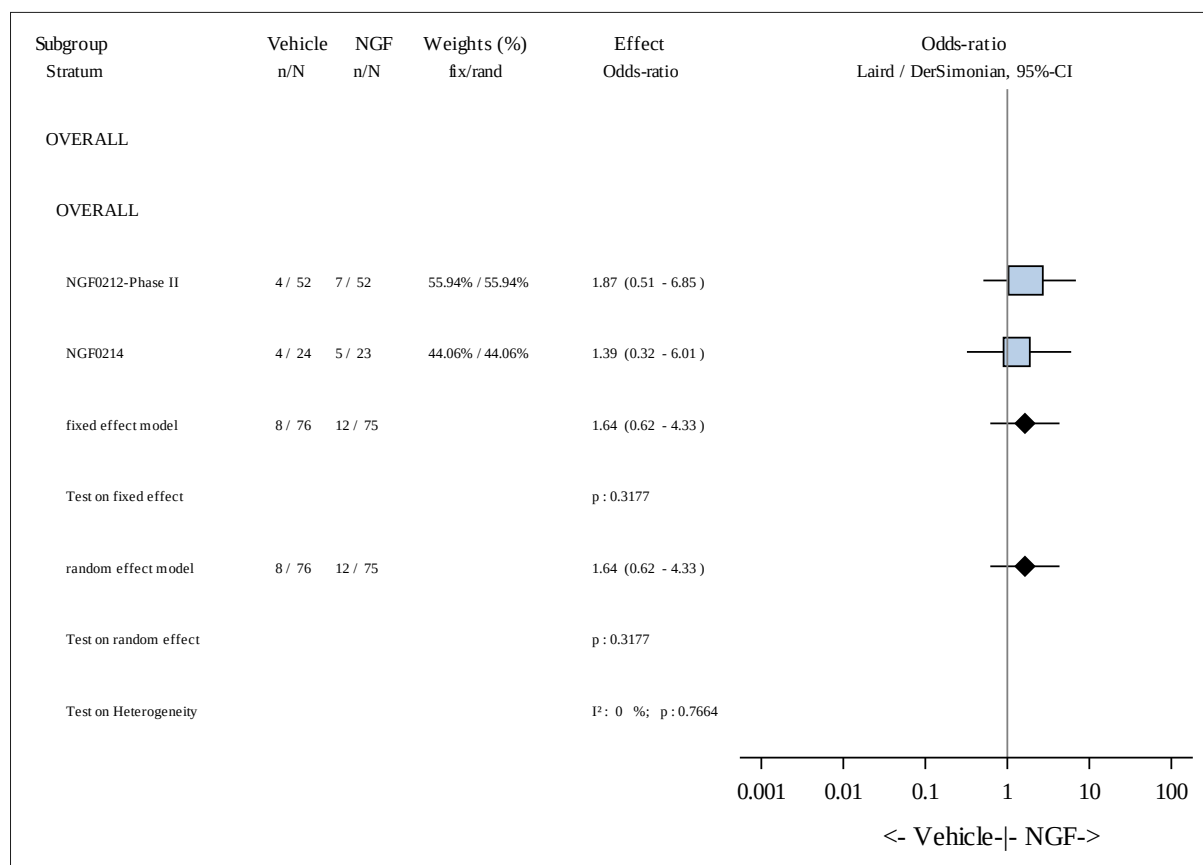


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit schweren UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-32). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,64 (95 %-KI [0,62; 4,33]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,3177 liegt sowohl unter Verwendung eines Modells mit festen als auch mit zufälligen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von schweren UEs vor.

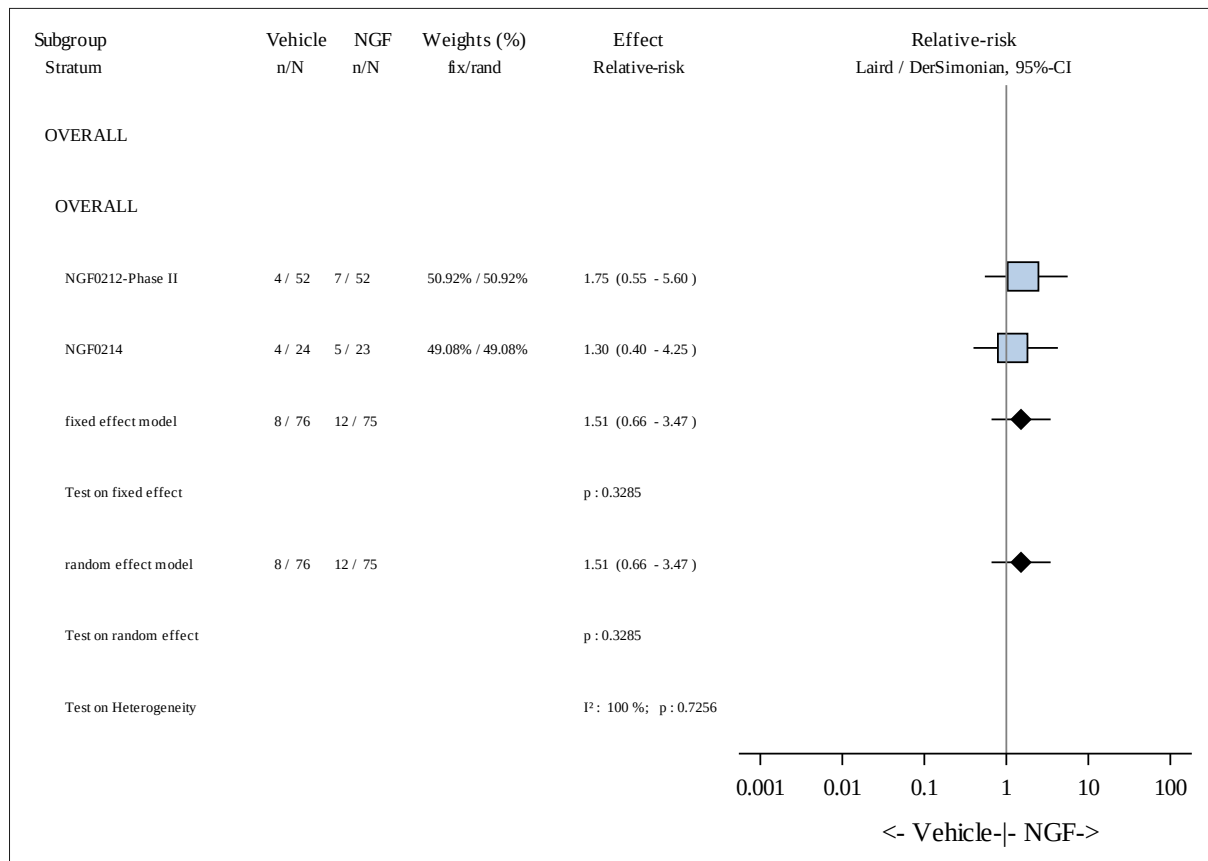


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit schweren UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-33). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,51 (95 %-KI [0,66; 3,47]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,3285 liegt sowohl unter Verwendung eines Modell mit festen als auch zufälligen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von schweren UEs vor.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Im Folgenden werden UEs gemäß Systemorganklasse dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „UEs gemäß Systemorganklassen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Augenerkrankungen, n (%)	1 (50,0)	4 (57,1)
Odds Ratio	1,33	
SE	4,99	
95 %-KI	0,06; 31,12	
p-Wert	0,8691	
Relatives Risiko	1,14	
SE	2,18	
95 %-KI	0,25; 5,26	
p-Wert	0,8761	
Absolute Risikoreduktion	-0,07	
SE	0,40	
95 %-KI	-0,86; 0,71	
p-Wert	0,8709	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	0 (0)	2 (28,6)
Odds Ratio	2,27	
SE	5,62	
95 %-KI	0,08; 67,05	
p-Wert	0,6477	
Relatives Risiko	1,67	
SE	4,03	
95 %-KI	0,11; 24,26	
p-Wert	0,7261	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,62; 0,05	
p-Wert	0,0877	
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0)	2 (28,6)
Odds Ratio	2,27	
SE	5,62	
95 %-KI	0,08; 67,05	
p-Wert	0,6477	
Relatives Risiko	1,67	
SE	4,03	
95 %-KI	0,11; 24,26	
p-Wert	0,7261	

	Vehikel	Cenegernin
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,62; 0,05	
p-Wert	0,0877	
Psychiatrische Erkrankungen, n (%)	0 (0)	2 (28,6)
Odds Ratio	2,27	
SE	5,62	
95 %-KI	0,08; 67,05	
p-Wert	0,6477	
Relatives Risiko	1,67	
SE	4,03	
95 %-KI	0,11; 24,26	
p-Wert	0,7261	
Absolute Risikoreduktion	-0,29	
SE	0,17	
95 %-KI	-0,62; 0,05	
p-Wert	0,0877	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	1 (50,0)	1 (14,3)
Odds Ratio	0,17	
SE	5,93	
95 %-KI	0,01; 5,45	
p-Wert	0,3243	
Relatives Risiko	0,29	
SE	3,21	
95 %-KI	0,03; 2,80	
p-Wert	0,2924	
Absolute Risikoreduktion	0,36	
SE	0,38	
95 %-KI	-0,38; 1,00	
p-Wert	0,3490	
Herzerkrankungen, n (%)	0 (0)	1 (14,3)
Odds Ratio	1,15	
SE	6,02	
95 %-KI	0,03; 38,88	
p-Wert	0,9433	
Relatives Risiko	1,00	
SE	4,42	
95 %-KI	0,06; 17,51	
p-Wert	1,0	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,14	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,40; 0,12	
p-Wert	0,2852	
Untersuchungen, n (%)	0 (0)	1 (14,3)
Odds Ratio	1,15	
SE	6,02	
95 %-KI	0,03; 38,88	
p-Wert	0,9433	
Relatives Risiko	1,00	
SE	4,42	
95 %-KI	0,06; 17,51	
p-Wert	1,0	
Absolute Risikoreduktion	-0,14	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,40; 0,12	
p-Wert	0,2852	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	0 (0)	1 (14,3)
Odds Ratio	1,15	
SE	6,02	
95 %-KI	0,03; 38,88	
p-Wert	0,9433	
Relatives Risiko	1,00	
SE	4,42	
95 %-KI	0,06; 17,51	
p-Wert	1,0	
Absolute Risikoreduktion	-0,14	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,40; 0,12	
p-Wert	0,2852	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Augenerkrankungen, n (%)	16 (30,8)	11 (21,2)
Odds Ratio	0,60	
SE	1,57	
95 %-KI	0,25; 1,47	
p-Wert	0,2604	
Relatives Risiko	0,69	
SE	1,40	
95 %-KI	0,35; 1,34	
p-Wert	0,2734	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	0,10	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,07; 0,26	
p-Wert	0,2698	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	2 (3,8)	7 (13,5)
Odds Ratio	3,89	
SE	2,29	
95 %-KI	0,77; 19,70	
p-Wert	0,1009	
Relatives Risiko	3,50	
SE	2,18	
95 %-KI	0,76; 16,06	
p-Wert	0,1078	
Absolute Risikoreduktion	-0,10	
SE	0,05	
95 %-KI	-0,20; 0,01	
p-Wert	0,0764*	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)
Odds Ratio	2,04	
SE	3,46	
95 %-KI	0,18; 23,22	
p-Wert	0,5775	
Relatives Risiko	2,00	
SE	3,35	
95 %-KI	0,19; 21,38	
p-Wert	0,5782	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,08; 0,04	
p-Wert	0,5154	
Erkrankungen des Immunsystems, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)
Odds Ratio	2,04	
SE	3,46	
95 %-KI	0,18; 23,22	
p-Wert	0,5775	
Relatives Risiko	2,00	
SE	3,35	
95 %-KI	0,19; 21,38	
p-Wert	0,5782	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,08; 0,04	
p-Wert	0,5154	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	0 (0)	2 (3,8)
Odds Ratio	5,20	
SE	4,77	
95 %-KI	0,24; 110,95	
p-Wert	0,2953	
Relatives Risiko	5,00	
SE	4,65	
95 %-KI	0,25; 101,66	
p-Wert	0,2991	
Absolute Risikoreduktion	-0,04	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,09; 0,01	
p-Wert	0,1835	
Gefäßerkrankungen, n (%)	0 (0)	2 (3,8)
Odds Ratio	5,20	
SE	4,77	
95 %-KI	0,24; 110,95	
p-Wert	0,2953	
Relatives Risiko	5,00	
SE	4,65	
95 %-KI	0,25; 101,66	
p-Wert	0,2991	
Absolute Risikoreduktion	-0,04	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,09; 0,01	
p-Wert	0,1835	
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	2 (3,8)	1 (1,9)
Odds Ratio	0,49	
SE	3,46	
95 %-KI	0,04; 5,58	
p-Wert	0,5773	
Relatives Risiko	0,50	
SE	3,35	
95 %-KI	0,05; 5,35	
p-Wert	0,5782	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	0,02	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,04; 0,08	
p-Wert	0,5154	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	7 (13,5)	2 (3,8)
Odds Ratio	0,26	
SE	2,29	
95 %-KI	0,05; 1,30	
p-Wert	0,1038	
Relatives Risiko	0,29	
SE	2,18	
95 %-KI	0,06; 1,31	
p-Wert	0,1121	
Absolute Risikoreduktion	0,10	
SE	0,05	
95 %-KI	-0,01; 0,20	
p-Wert	0,0696*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Odds Ratio	3,06	
SE	5,18	
95 %-KI	0,12; 76,82	
p-Wert	0,5067	
Relatives Risiko	3,00	
SE	5,06	
95 %-KI	0,13; 71,97	
p-Wert	0,5082	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,06; 0,02	
p-Wert	0,3221	
Untersuchungen, n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Odds Ratio	3,06	
SE	5,18	
95 %-KI	0,12; 76,82	
p-Wert	0,5067	
Relatives Risiko	3,00	
SE	5,06	
95 %-KI	0,13; 71,97	
p-Wert	0,5082	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,06; 0,02	
p-Wert	0,3221	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Odds Ratio	3,06	
SE	5,18	
95 %-KI	0,12; 76,82	
p-Wert	0,5067	
Relatives Risiko	3,00	
SE	5,06	
95 %-KI	0,13; 71,97	
p-Wert	0,5082	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,06; 0,02	
p-Wert	0,3221	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Odds Ratio	3,06	
SE	5,18	
95 %-KI	0,12; 76,82	
p-Wert	0,5067	
Relatives Risiko	3,00	
SE	5,06	
95 %-KI	0,13; 71,97	
p-Wert	0,5082	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,06; 0,02	
p-Wert	0,3221	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Odds Ratio	3,06	
SE	5,18	
95 %-KI	0,12; 76,82	
p-Wert	0,5067	
Relatives Risiko	3,00	
SE	5,06	
95 %-KI	0,13; 71,97	
p-Wert	0,5082	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,06; 0,02	
p-Wert	0,3221	
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	2 (3,8)	0 (0,0)
Odds Ratio	0,19	
SE	4,77	
95 %-KI	0,01; 4,11	
p-Wert	0,2917	
Relatives Risiko	0,20	
SE	4,65	
95 %-KI	0,01; 4,07	
p-Wert	0,2991	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,03	
95 %-KI	-0,01; 0,09	
p-Wert	0,1835	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	1 (1,9)	0 (0)
Odds Ratio	0,33	
SE	5,18	
95 %-KI	0,01; 8,21	
p-Wert	0,5105	
Relatives Risiko	0,33	
SE	5,06	
95 %-KI	0,01; 8,00	
p-Wert	0,5042	
Absolute Risikoreduktion	0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,02; 0,06	
p-Wert	0,3221	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	1 (1,9)	0 (0)
Odds Ratio	0,33	
SE	5,18	
95 %-KI	0,01; 8,21	
p-Wert	0,5105	
Relatives Risiko	0,33	
SE	5,06	
95 %-KI	0,01; 8,00	
p-Wert	0,5042	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	0,02	
SE	0,02	
95 %-KI	-0,02; 0,06	
p-Wert	0,3221	
Studie NGF0214	N = 24	N = 23
Augenerkrankungen, n (%)	14 (58,3)	18 (78,3)
Odds Ratio	2,57	
SE	1,92	
95 %-KI	0,71; 9,26	
p-Wert	0,1483	
Relatives Risiko	1,34	
SE	1,23	
95 %-KI	0,90; 2,00	
p-Wert	0,1580	
Absolute Risikoreduktion	-0,20	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,46; 0,06	
p-Wert	0,1240	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	6 (25,0)	4 (17,4)
Odds Ratio	0,63	
SE	2,06	
95 %-KI	0,15; 2,61	
p-Wert	0,5334	
Relatives Risiko	0,70	
SE	1,78	
95 %-KI	0,23; 2,15	
p-Wert	0,5473	
Absolute Risikoreduktion	0,08	
SE	0,12	
95 %-KI	-0,16; 0,31	
p-Wert	0,5154	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	2 (8,3)	4 (17,4)
Odds Ratio	2,32	
SE	2,51	
95 %-KI	0,38; 14,08	
p-Wert	0,3666	
Relatives Risiko	2,09	
SE	2,26	
95 %-KI	0,42; 10,32	
p-Wert	0,3722	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,09	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,28; 0,10	
p-Wert	0,3745	
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	2 (8,3)	4 (17,4)
Odds Ratio	2,32	
SE	2,51	
95 %-KI	0,38; 14,08	
p-Wert	0,3666	
Relatives Risiko	2,09	
SE	2,26	
95 %-KI	0,42; 10,32	
p-Wert	0,3722	
Absolute Risikoreduktion	-0,09	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,28; 0,10	
p-Wert	0,3745	
Untersuchungen, n (%)	2 (8,3)	3 (13,0)
Odds Ratio	1,65	
SE	2,62	
95 %-KI	0,25; 10,91	
p-Wert	0,6156	
Relatives Risiko	1,57	
SE	2,37	
95 %-KI	0,29; 8,53	
p-Wert	0,6136	
Absolute Risikoreduktion	-0,05	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,22; 0,13	
p-Wert	0,5905	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, n (%)	2 (8,3)	1 (4,3)
Odds Ratio	0,50	
SE	3,53	
95 %-KI	0,04; 5,92	
p-Wert	0,5947	
Relatives Risiko	0,52	
SE	3,29	
95 %-KI	0,05; 5,37	
p-Wert	0,5950	

	Vehikel	Cenegerman
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,07	
95 %-KI	-0,10; 0,18	
p-Wert	0,5795	
Verletzung, Vergiftung, und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, n (%)	0 (0)	3 (13,0)
Odds Ratio	8,37	
SE	4,67	
95 %-KI	0,41; 171,55	
p-Wert	0,1688	
Relatives Risiko	7,30	
SE	4,41	
95 %-KI	0,40; 133,78	
p-Wert	0,1814	
Absolute Risikoreduktion	-0,13	
SE	0,07	
95 %-KI	-0,27; 0,01	
p-Wert	0,0629	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, n (%)	0 (0)	3 (13,0)
Odds Ratio	8,37	
SE	4,67	
95 %-KI	0,41; 171,55	
p-Wert	0,1688	
Relatives Risiko	7,30	
SE	4,41	
95 %-KI	0,40; 133,78	
p-Wert	0,1814	
Absolute Risikoreduktion	-0,13	
SE	0,07	
95 %-KI	-0,27; 0,01	
p-Wert	0,0629	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, n (%)	0 (0)	2 (8,7)
Odds Ratio	5,70	
SE	4,84	
95 %-KI	0,26; 125,36	
p-Wert	0,2730	
Relatives Risiko	5,21	
SE	4,58	
95 %-KI	0,26; 102,95	
p-Wert	0,2816	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	-0,09	
SE	0,06	
95 %-KI	-0,20; 0,03	
p-Wert	0,1338	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	1 (4,2)	0 (0)
Odds Ratio	0,33	
SE	5,25	
95 %-KI	0,01; 8,61	
p-Wert	0,5141	
Relatives Risiko	0,35	
SE	4,99	
95 %-KI	0,01; 8,11	
p-Wert	0,5243	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,04	
95 %-KI	-0,04; 0,12	
p-Wert	0,3221	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, n (%)	1 (4,2)	0 (0)
Odds Ratio	0,33	
SE	5,25	
95 %-KI	0,01; 8,61	
p-Wert	0,5141	
Relatives Risiko	0,35	
SE	4,99	
95 %-KI	0,01; 8,11	
p-Wert	0,5243	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,04	
95 %-KI	-0,04; 0,12	
p-Wert	0,3221	

*berechnet mit 4 Dezimalstellen für Effektmaß und SE

KI = Konfidenzintervall, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl der Patienten mit UE, NBB = nicht berechenbar, UE = unerwünschtes Ereignis, RCT = Randomized Controlled Trial

Quelle: [13]

Die häufigste SOC in beiden Studien waren „Augenerkrankungen“ (Tabelle 4-44). Es trat in keiner SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse für „UEs gemäß Systemorganklasse“ durchgeführt.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.10 Therapieabbrüche aufgrund von UEs – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Studie	Operationalisierung
NGF0212	Bei „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ handelt es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UEs (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9) erfolgten. In dem Phase-I-Segment der Studie wurden alle UEs zusätzlich von einem speziellen Safety Review Team überwacht. Bei einer Verschlechterung der NK des Stadiums 2 oder 3 (Krankheitsprogression) oder bei einer Abnahme der Sehschärfe musste die Studie abgebrochen werden. Ein Ausschluss des Patienten von der Studie erfolgte aufgrund nachfolgender Gründe: • Die Patienten zogen die Einwilligung zurück. • Der Patient erlitt ein UE, das es erforderlich machte die Behandlungszuteilung aufzudecken (Entblindung) • Die Patienten hielten sich nicht an die Vorgaben des Studienprotokolls Der Ausschluss erfolgte gemäß der Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors. UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, werden für die 8-wöchige KBP berichtet. <u>Statistische Auswertung</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von Cenegermin wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Vehikel-Kontrolle erhalten haben. Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
ARR = Absolute Risikoreduktion, KBP = Kontrollierte Behandlungsperiode, NK = Neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermín
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte		
n (%)	1 (50,0)	1 (14,3)
Cenegermín vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,17	
SE	5,93	
95 %-KI	0,01; 5,45	
p-Wert	0,3243	
Relatives Risiko	0,29	
SE	3,21	
95 %-KI	0,03; 2,80	
p-Wert	0,2924	

	Vehikel	Cenegermin
Absolute Risikoreduktion	0,36	
SE	0,38	
95 %-KI	-0,38; 1,00	
p-Wert	0,3490	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte		
n (%)	4 (7,7)	8 (15,4)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	2,18	
SE	1,91	
95 %-KI	0,61; 7,75	
p-Wert	0,2306	
Relatives Risiko	2,00	
SE	1,79	
95 %-KI	0,64; 6,23	
p-Wert	0,2362	
Absolute Risikoreduktion	-0,08	
SE	0,06	
95 %-KI	-0,20; 0,04	
p-Wert	0,1835	
Studie NGF0214	N = 24	N = 23
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, welches zu Therapieabbruch führte		
n (%)	7 (29,2)	5 (21,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,67	
SE	1,97	
95 %-KI	0,18; 2,54	
p-Wert	0,5663	
Relatives Risiko	0,75	
SE	1,66	
95 %-KI	0,28; 2,02	
p-Wert	0,5822	
Absolute Risikoreduktion	0,07	
SE	0,13	
95 %-KI	-0,17; 0,32	
p-Wert	0,6025	
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl Patienten mit UE, das zu Therapieabbruch führte, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial Quelle: [13]		

Therapieabbrüche aufgrund eines UE traten im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 bei 14,3 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 50,0 % in der Vehikel-Gruppe auf. Im Phase-II-Segment der Studie traten bei 15,4 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 7,7 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe Therapieabbrüche aufgrund eines UE auf.

In der Studie NGF0214 traten Therapieabbrüche aufgrund eines UE bei 21,7 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 29,2 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe auf.

In beiden Studien lag zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund eines UE vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

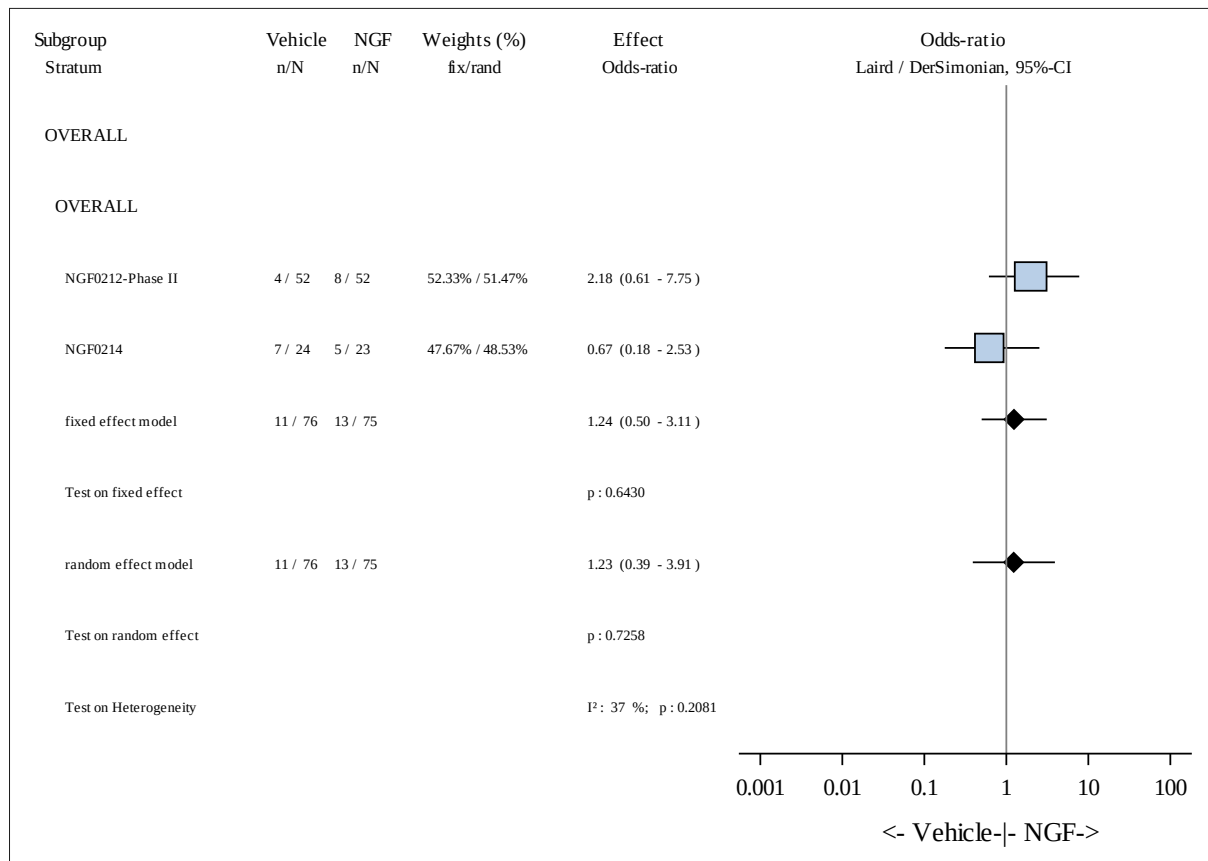


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 37 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-34). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,24 (95 %-KI [0,50; 3,11]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,6430 liegt unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich eines Therapieabbruchs aufgrund von UEs vor. Dieses Ergebnis wurde unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten bestätigt (OR = 1,23; 95 %-KI [0,39; 3,91], $p = 0,7258$).

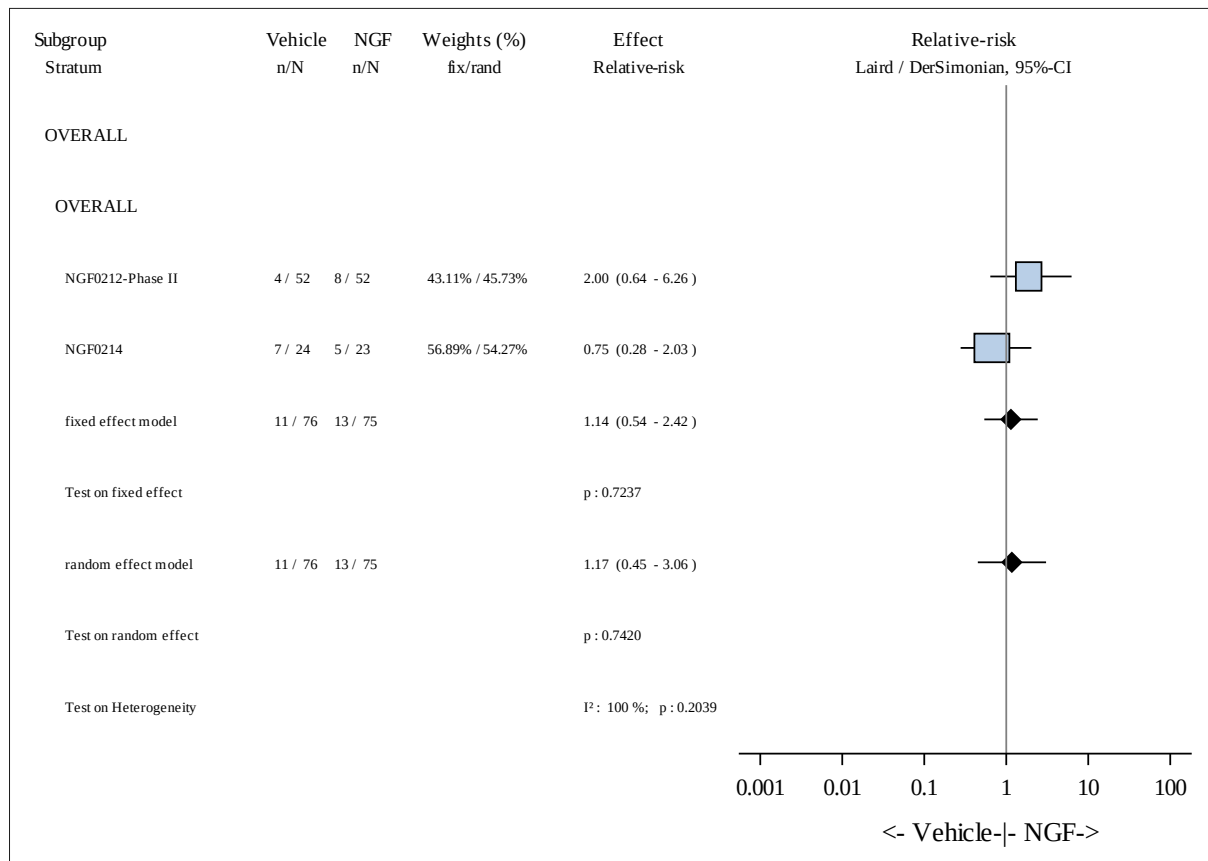


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100 % und einem p-Wert $> 0,05$ bestand zwischen den beiden Studien keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 4-35). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem RR von 1,14 (95 %-KI [0,54; 2,42]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,7237 liegt unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich eines Therapieabbruchs aufgrund von UEs vor. Dieses Ergebnis wurde unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten bestätigt (RR = 1,17; 95 %-KI [0,45; 3,06]; $p = 0,7420$).

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.1.3.1.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „SUEs“

Studie	Operationalisierung
NGF0212	SUEs waren definiert als: Tod ein lebensbedrohendes UE ein Krankenhausaufenthalt oder Ereignisse, die eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erforderlich machen eine bleibende oder bedeutsame Behinderung oder Invalidität eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler ein bedeutendes medizinisches Ereignis, welches weder zum Tod führt noch lebensbedrohlich ist oder eine Hospitalisierung erfordert, aber den Patienten gefährdet oder eine medizinische Behandlung nach sich zieht, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern. UEs von besonderem Interesse wurden ebenfalls als SUEs klassifiziert. Dies waren UEs, die sowohl für die Indikation als auch für das zu bewertende Arzneimittel der betrachteten Produktklasse typisch sind. Sie waren definiert als lokale Nebenwirkungen am Auge (UEs, die das Sehvermögen betreffen [visusbedrohende Ereignisse]): UE, welches eine Abnahme der Sehschärfe um > 30 ETDRS-Buchstaben oder > + 0,6 LogMAR bewirkte (im Vergleich zur letzten Beurteilung der Sehschärfe) und länger als 1 Stunde andauerte. UE, welches eine Verschlechterung der Sehschärfe in dem Ausmaß zur Folge hatte, dass maximal nur noch eine Lichtwahrnehmung möglich war oder schlimmer und länger als >1 Stunde andauerte. UE, welches eine chirurgische Intervention erforderlich machte (z. B. konventionelle Operation, Glaskörperpunktion oder Biopsie mit IVT-Injektionen von Antiinfektiva, Laser oder Kryoretinopexie mit Gas), um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern. UE, welches mit schweren intraokularen Entzündungen assoziiert war (d. h. 4+ Augenvorderkammer Zellen/Tyndall oder 4+-Vitritis). UE, welches nach Meinung des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern. SUEs werden für die 8-wöchige KBP berichtet. <u>Statistische Auswertung</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von Cenegermin wurde die Safety Population herangezogen. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Vehikel-Kontrolle erhalten haben. Auf Basis der Vierfeldertafel wurden das OR, das RR und die ARR berechnet. Bei Vorliegen einer Nullzelle, wurden die Werte der entsprechenden Zeile um 0,5 erweitert.
NGF0214	Wie Studie NGF0212
	ARR = Absolute Risikoreduktion, , ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, IVT = intravitreal, KBP = Kontrollierte Behandlungsperiode, LogMAR = Logarithm of the Minimum Angle of Resolution, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE = Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SUEs“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NGF0212	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NGF0214	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ ist somit „niedrig“.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUEs“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „SUEs“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase I	N = 2	N = 7
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE		
n (%)	0 (0)	0 (0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	NBB	

	Vehikel	Cenegermin
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Anzahl der Patienten mit einem UE von besonderem Interesse		
n (%)	0 (0)	0 (0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	NBB	
Studie NGF0212 Phase II	N = 52	N = 52
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE		
n (%)	5 (9,6)	9 (17,3)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio SE 95 %-KI p-Wert	1,97 1,82 0,61; 6,33 0,2605	
Relatives Risiko SE 95 %-KI p-Wert	1,80 1,69 0,65; 5,01 0,2658	
Absolute Risikoreduktion SE 95 %-KI p-Wert	-0,08 0,07 -0,21; 0,05 0,2559	

	Vehikel	Cenegermin
Anzahl der Patienten mit einem UE von besonderem Interesse		
n (%)	3 (5,8)	4 (7,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	1,36	
SE	2,20	
95 %-KI	0,29; 6,41	
p-Wert	0,7097	
Relatives Risiko	1,33	
SE	2,09	
95 %-KI	0,31; 5,67	
p-Wert	0,7120	
Absolute Risikoreduktion	-0,02	
SE	0,05	
95 %-KI	-0,12; 0,08	
p-Wert	0,7023	
Studie NGF0214	N = 24	N = 23
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE		
n (%)	4 (16,7)	3 (13,0)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,75	
SE	2,29	
95 %-KI	0,15; 3,79	
p-Wert	0,7415	
Relatives Risiko	0,78	
SE	2,03	
95 %-KI	0,20; 3,12	
p-Wert	0,7387	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,10	
95 %-KI	-0,17; 0,24	
p-Wert	0,7023	
Anzahl der Patienten mit einem UE von besonderem Interesse		
n (%)	3 (12,5)	2 (8,7)
Cenegermin vs. Vehikel		
Odds Ratio	0,67	
SE	2,62	
95 %-KI	0,10; 4,41	
p-Wert	0,6907	

	Vehikel	Cenegermin
Relatives Risiko	0,70	
SE	2,37	
95 %-KI	0,13; 3,79	
p-Wert	0,6925	
Absolute Risikoreduktion	0,04	
SE	0,09	
95 %-KI	-0,14; 0,21	
p-Wert	0,6698	
KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, n = Anzahl Patienten mit einem SUE bzw. einem UE von besonderem Interesse, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial, SE = Standard Error Quelle: [13]		

Insgesamt trat im Verlauf der Behandlungsphase der Studie NGF0212 im Phase-I-Segment bei keinem Patienten der beiden Gruppen ein SUE auf. Im Phase-II-Segment der Studie trat bei 17,3 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 9,6 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe ein SUE auf.

In der Studie NGF0214 trat ein SUE bei 13 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 16,7 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe auf.

In beiden Studien lag zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Ein UE von besonderem Interesse trat in dem Phase-I-Segment der Studie NGF0212 bei keinem Patienten auf. In dem Phase-II-Segment der Studie trat bei 7,7 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 5,8 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe ein UE von besonderem Interesse auf.

In der Studie NGF0214 trat ein UE von besonderem Interesse bei 8,7 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe und bei 12,5 % der Patienten in der Vehikel-Gruppe auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

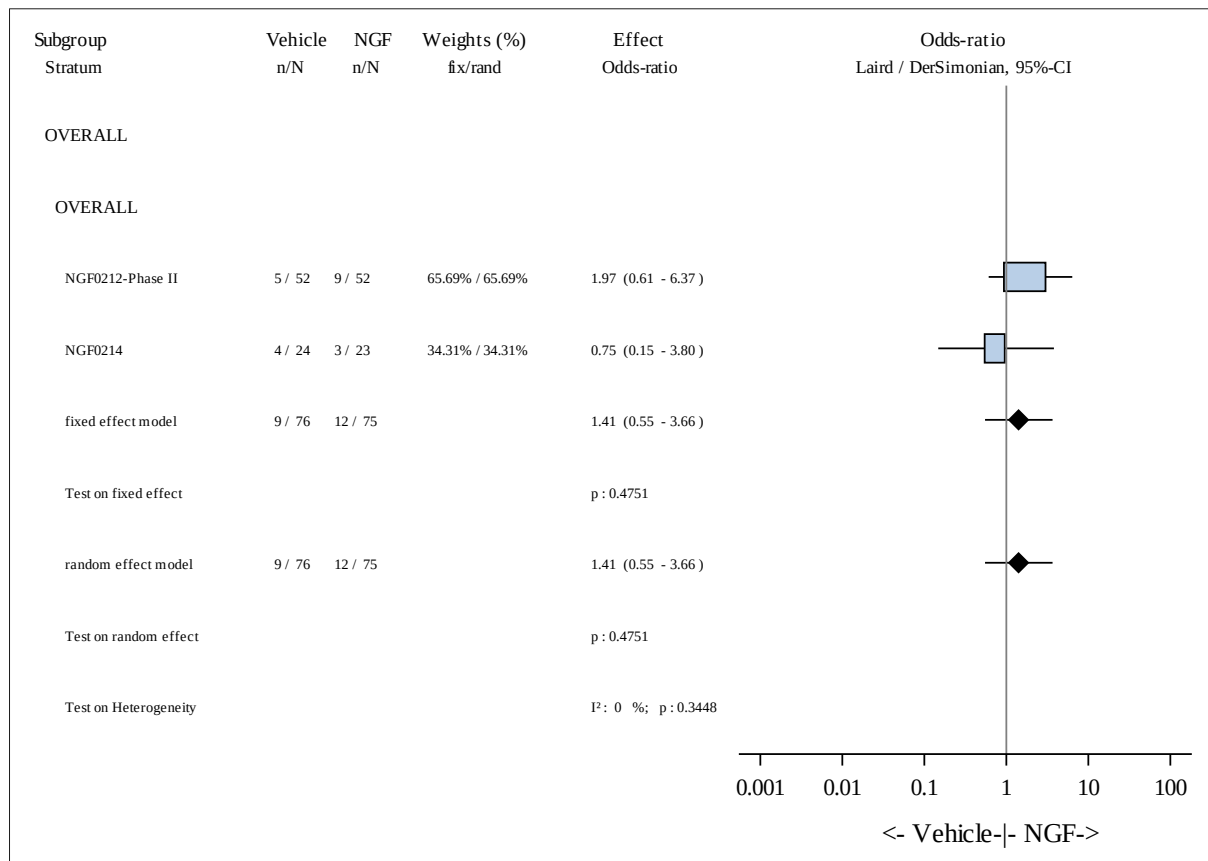


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 SUE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-36). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,41 (95 %-KI [0,55; 3,66]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,4751 lag zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich von SUEs sowohl im Modell mit festen als auch mit zufälligen Effekten vor.

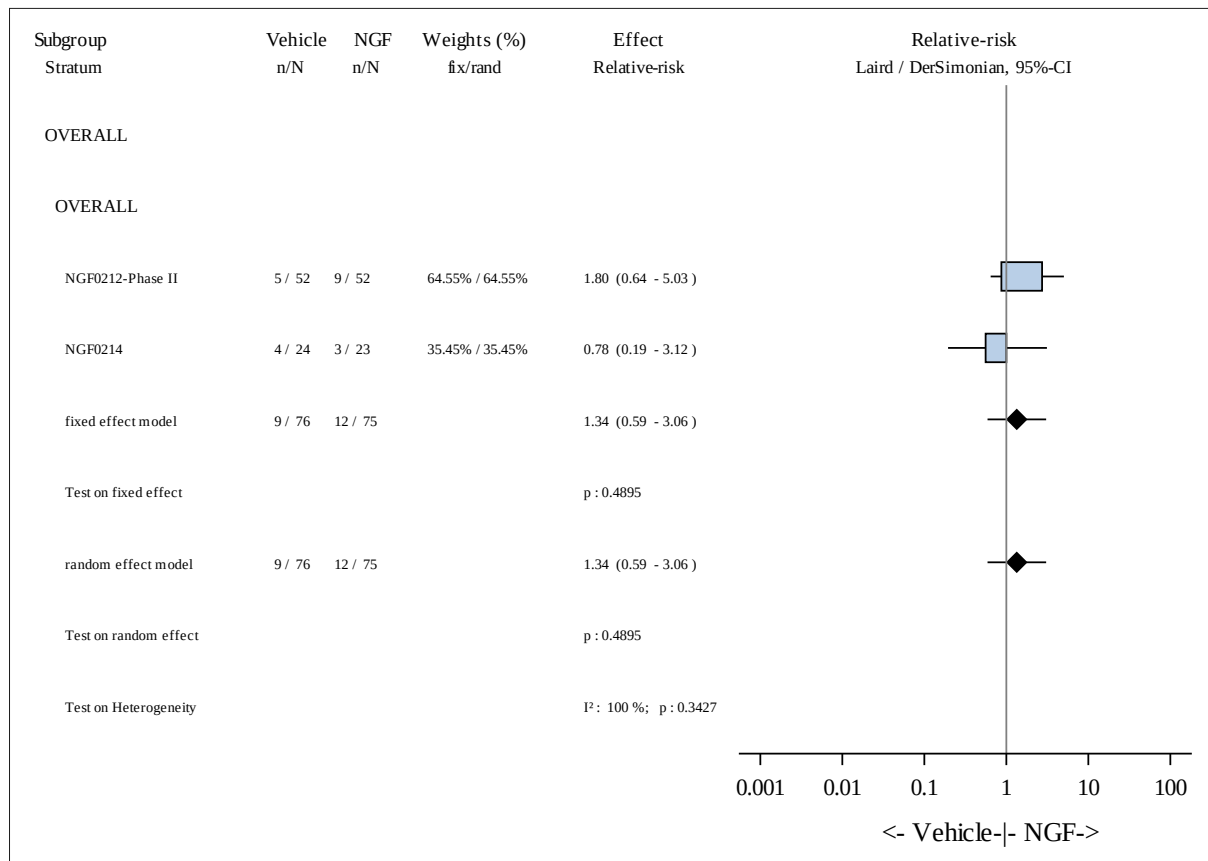


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit ≥ 1 SUE“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit I^2 von 100 % lag ein Hinweis auf Heterogenität vor. Mit einem p-Wert $> 0,05$ (siehe Abbildung 4-37) war jedoch eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich. Mit einem RR von 1,34 (95 %-KI [0,59; 3,06]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,4895 liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich von SUEs sowohl im Modell mit festen als auch mit zufälligen Effekten vor.

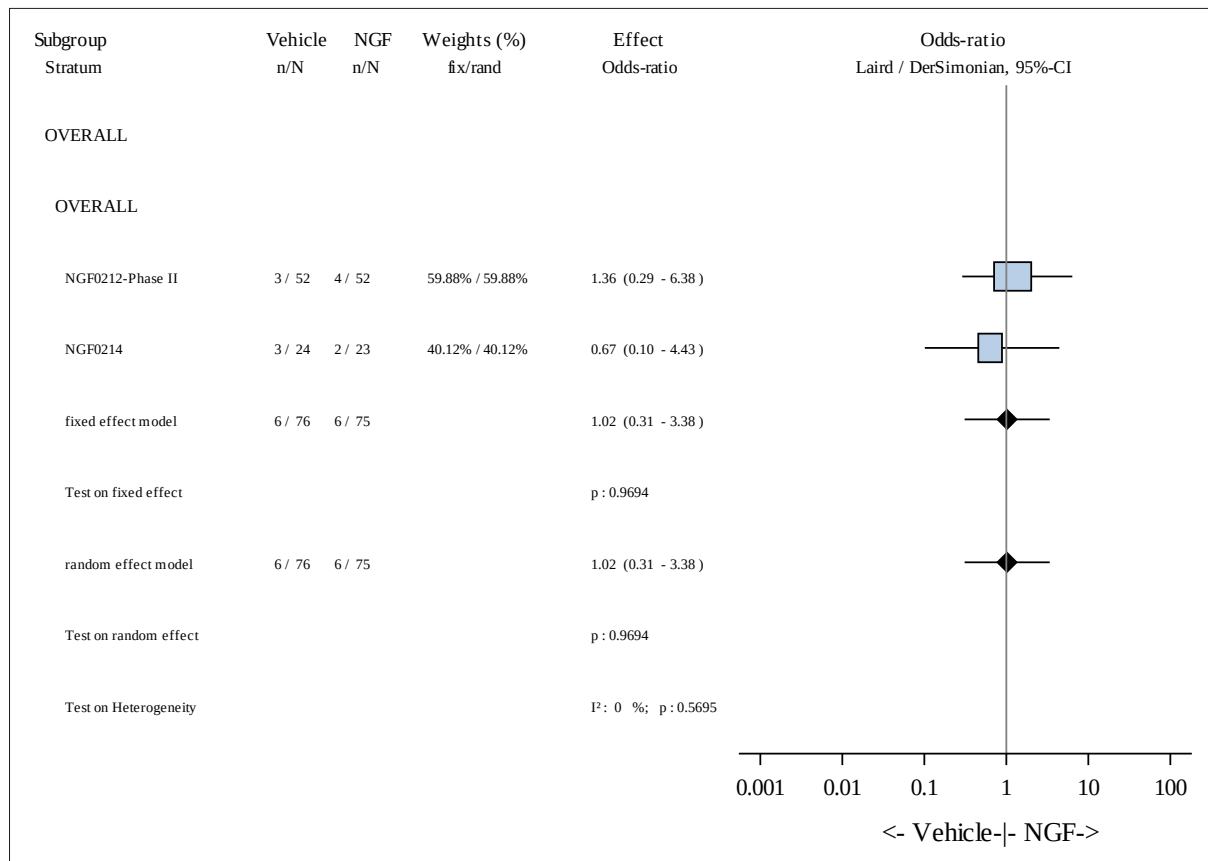


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einem UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß OR

Mit einem I^2 von 0 % und einem p-Wert $> 0,05$ lag keine Heterogenität der Daten vor (siehe Abbildung 4-38). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit gerechtfertigt. Mit einem OR von 1,02 (95 %-KI [0,31; 3,38]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,9694 liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der UEs von besonderem Interesse sowohl im Modell mit festen als auch mit zufälligen Effekten vor.

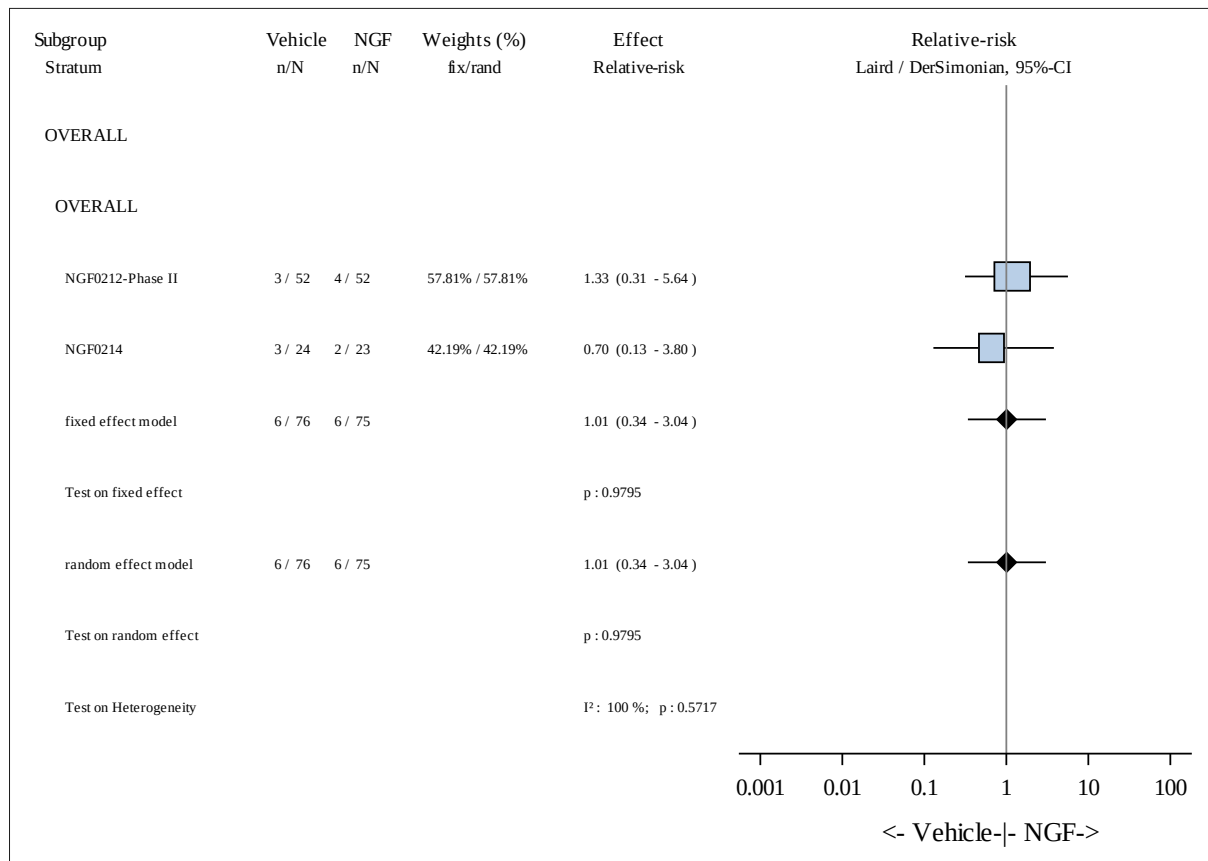


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einem UE von besonderem Interesse“ aus RCT; Cenegermin 20 µg/ml versus Vehikel, Effektmaß RR

Mit einem I^2 von 100% lag ein Hinweis auf Heterogenität vor. Mit einem p-Wert $> 0,05$ (siehe Abbildung 4-39) war jedoch eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse möglich. Mit einem RR von 1,01 (95 %-KI [0,34; 3,04]) und einem p-Wert für den Gesamteffekt von 0,9795 liegt zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der UEs von besonderem Interesse sowohl im Modell mit festen als auch mit zufälligen Effekten vor.

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktions-terme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Darstellung der Subgruppen erfolgt für die Studien NGF0212 Phase II und NGF0214 getrennt für jeden Endpunkt und gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Mit Ausnahme der Analyse für die in der Studie NGF0212 *a priori* definierte Subgruppe „punktuelle Okklusion“, wurden alle weiteren Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt. In der Studie NGF0214 waren keine Subgruppen *a priori* geplant. Die in der folgenden Tabelle 4-51 aufgeführten Subgruppen wurden analysiert.

Tabelle 4-51: Subgruppen der Studien NGF0212 und NGF0214

Subgruppenmerkmal	NGF0212	NGF0214
Punktuelle Okklusion (ja vs. nein)	<i>A priori</i>	<i>Post hoc</i>
Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Abstammung (Weiße vs. Schwarz-/Afroamerikaner vs. Andere)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Stadium der Erkrankung (Stadium 2 vs. Stadium 3)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
Ursache NK	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>

Subgruppenmerkmal	NGF0212	NGF0214
(Herpesvirus-Infektionen vs. iatrogene NK* vs. Schäden Nervus Trigemini [#] vs. systemische Erkrankungen ⁺ vs. andere ⁺⁺)		
Ophthalmologische Begleitmedikation (Ja vs. Nein)	<i>Post hoc</i>	<i>Post hoc</i>
*therapieinduziert, [#] direkte Schädigung des Nervus Trigemini bedingt durch neurochirurgische Prozeduren, intrakranielle raumfordernde Läsionen oder Schlaganfälle, ⁺ Diabetes, ⁺⁺ siehe Tabelle 4-6 NK = neurotrophe Keratitis		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Es ist zu betonen, dass das Fehlen einer statistischen Signifikanz nicht als Beleg für das Fehlen eines Behandlungseffektes zu interpretieren ist.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund drei wesentlicher Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren [12]:

- „Kein Beweischarakter: Subgruppenanalysen werden selten *a priori* geplant und sind selten Bestandteil des Studienprotokolls (ggf. auch von Amendments). Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale *post hoc* stattfinden, können ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden.
- Multiples Testen: Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht eine manchmal recht hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt.
- Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.“

Für das Phase-I-Segment der Studie NGF0212 erfolgten keine Subgruppenanalysen aufgrund der zu geringen Anzahl an Patienten in den Behandlungsgruppen (7 Patienten im Cenegermin-Arm, 2 Patienten im Kontrollarm).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Todesfälle“

In der Studie NGF0212 trat im Phase-II-Segment in der Cenegermin-Gruppe ein Todesfall aufgrund einer Progression einer bösartigen Neubildung (Lungenkrebs) auf. Dies stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Im Phase-I-Segment der Studie NGF0212 und in der Studie NGF0214 traten keine Todesfälle auf. Eine Subgruppenanalyse war demnach nicht sinnvoll.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Todesfälle“

In der Studie NGF0212 trat im Phase-II-Segment in der Cenegermin-Gruppe ein Todesfall aufgrund einer Progression einer bösartigen Neubildung (Lungenkrebs) auf. Dies stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation. In der Studie NGF0214 traten keine Todesfälle auf. Eine Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien war demnach nicht erforderlich.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Tabelle 4-52: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Vollständige Heilung gemäß EMA-Definition							
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	0,0831	0,6113	0,8063	0,4465	0,0327	0,0517	0,3707
RR	0,0206	0,0191	0,0149	0,0247	0,2863	0,0148	0,0226
ARR	NBB	0,5000	0,5000	0,5000	0,6257	0,1103	0,5000
Studie NGF0214							
OR	0,2000	0,8342	0,3253	0,4147	0,1696	0,6962	NBB
RR	0,1053	0,0270	0,0449	0,0249	0,0924	0,0398	NBB
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,4853	0,5000	NBB

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
Effektmaß	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Vollständige Heilung gemäß FDA-Definition							
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	0,0956	0,4195	0,7150	0,8025	0,0285	0,2581	0,8786
RR	0,0070	0,0072	0,0054	0,0043	0,1943	0,0088	0,0036
ARR	NBB	0,5000	0,5000	0,5000	0,8226	0,1318	0,5000
Studie NGF0214							
OR	0,1706	0,6406	0,4658	0,6170	0,1851	0,7776	NBB
RR	0,1670	0,0499	0,0575	0,0334	0,1332	0,0641	NBB
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,4853	0,5000	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, N. = Nervus, NBB = nicht berechenbar, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden für OR mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für RR mittels Z-Test und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet. Quelle: [13]							

Für den Endpunkt „Vollständige Heilung gemäß EMA-Definition“ zeigten sich in der Phase II der NGF0212-Studie Belege für eine Effektmodifikation durch alle untersuchten Merkmale.

In der Studie NGF0214 zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter, Geschlecht, Stadium der Erkrankung und Abstammung.

Für den Endpunkt „Vollständige Heilung gemäß FDA-Definition“ zeigten sich in Phase II der Studie NGF-0212 Belege für eine Effektmodifikation durch alle untersuchten Merkmale.

In Studie NGF0214 wurden Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und Stadium der Erkrankung gefunden.

Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Vollständige Heilung gemäß EMA-Definition			
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Punktueller Okklusion*			
Ja	n	3	2
	# Responder (%)	0 (0,0)	2 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	35,00 [0,5; 2435,69] 0,0991	
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,00 [0,54; 91,11] 0,1493	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-1,00 [-1,00; -1,00] NBB	
Nein	n	49	49
	# Responder (%)	22 (44,9)	33 (67,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,53 [1,11; 5,75] 0,0266	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [1,04; 2,16] 0,0331	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,22 [-0,42; -0,03] 0,0276	
Alter			
< 65 Jahre	n	31	28
	# Responder (%)	12 (38,7)	19 (67,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,34 [1,14; 9,77] 0,0276	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [1,05; 2,92] 0,0326	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,29 [-0,54; -0,05] 0,0156	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
≥ 65 Jahre	n	21	24
	# Responder (%)	10 (47,6)	16 (66,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,20 [0,66; 7,35] 0,2041	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,40 [0,82; 2,38] 0,2145	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,48; 0,09] 0,2069	
Geschlecht			
Männlich	n	17	22
	# Responder (%)	6 (35,3)	13 (59,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [0,72; 9,80] 0,1481	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,67 [0,81; 3,48] 0,1683	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,24 [-0,54; 0,07] 0,1338	
Weiblich	n	35	30
	# Responder (%)	16 (45,7)	22 (73,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,27 [1,15; 9,31] 0,0258	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,60 [1,05; 2,44] 0,0287	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,28 [-0,50; -0,05] 0,0195	
Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	n	28	27
	# Responder (%)	9 (32,1)	14 (51,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [0,76; 6,80] 0,1434	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [0,84; 3,09] 0,1485	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,45; 0,06] 0,1240	
Stadium 3	n	24	25
	# Responder (%)	13 (54,2)	21 (84,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,44 [1,17; 16,92] 0,0282	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,55 [1,03; 2,33] 0,0340	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,30 [-0,54; -0,05] 0,0209	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Ursache NK			
Herpesvirus-Infektionen	n	18	12
	# Responder (%)	6 (33,3)	8 (66,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,00 [0,85; 18,84] 0,0781	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,93; 4,30] 0,0767	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,33 [-0,68; 0,01] 0,0664	
Iatrogene NK	n	11	13
	# Responder (%)	7 (63,6)	6 (46,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,09; 2,53] 0,4053	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,73 [0,35; 1,52] 0,4131	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,22; 0,57] 0,4025	
Schäden N. trigeminus	n	7	8
	# Responder (%)	2 (28,6)	6 (75,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	7,50 [0,76; 74,16] 0,0855	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,63 [0,76; 9,05] 0,1256	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,46 [-0,91; -0,01] 0,0451	
Systemische Erkrankung	n	4	8
	# Responder (%)	2 (50,0)	4 (50,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,09; 11,03] 1,0	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,30; 3,32] 1,0	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,00 [-0,60; 0,60] 1,0	
Andere	n	12	11
	# Responder (%)	5 (41,7)	11 (100)
	OR [95 %-KI] p-Wert	31,36 [1,50; 654,16] 0,0258	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [1,22; 4,25] 0,0127	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,58 [-0,86; -0,30] <0,0001	
Abstammung			
Weiße	n	45	51
	# Responder (%)	18 (40,0)	35 (68,6)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,28 [1,42; 7,60] 0,0057	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [1,15; 2,57] 0,0088	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,29 [-0,48; -0,09] 0,0038	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Schwarz-/Afroamerikaner	n	1	0
	# Responder (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	n	6	1
	# Responder (%)	4 (66,7)	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,01; 6,48] 0,3562	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,05; 4,90] 0,5705	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,29; 1,00] 0,0005	
Begleitmedikation			
Ja	n	21	25
	# Responder (%)	7 (33,3)	13 (52,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,17 [0,65; 7,19] 0,2085	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,77; 3,18] 0,2247	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,47; 0,09] 0,1756	
Nein	n	31	27
	# Responder (%)	15 (48,4)	22 (81,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,69 [1,41; 15,58] 0,0110	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,68 [1,12; 2,53] 0,0122	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,33 [-0,56; -0,10] 0,0060	
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Alter			
< 65 Jahre	n	11	11
	# Responder (%)	3 (27,3)	7 (63,6)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,67 [0,77; 28,47] 0,0939	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,33 [0,81; 6,76] 0,1188	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-0,75; 0,02] 0,0715	
≥ 65 Jahre	n	13	13
	# Responder (%)	4 (30,8)	8 (61,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,60 [0,71; 18,25] 0,1231	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,80; 5,03] 0,1406	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,31 [-0,67; 0,06] 0,1026	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Geschlecht			
Männlich	n	9	10
	# Responder (%)	3 (33,3)	5 (50,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,31; 12,84] 0,4770	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,49; 4,56] 0,4827	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-0,60; 0,27] 0,4482	
Weiblich	n	15	14
	# Responder (%)	4 (26,7)	10 (71,4)
	OR [95 %-KI] p-Wert	6,88 [1,35; 35,06] 0,0199	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,68 [1,09; 6,60] 0,0309	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,45 [-0,77; -0,12] 0,0081	
Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	n	18	15
	# Responder (%)	6 (33,3)	9 (60,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,72; 12,46] 0,1320	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,83 ; 3,90] 0,1340	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,60; 0,06] 0,1121	
Stadium 3	n	6	9
	# Responder (%)	1 (16,7)	6 (66,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	10,00 [0,78; 128,77] 0,0765	
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,00 [0,63; 25,39] 0,1422	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,50 [-0,93; -0,07] 0,0229	
Abstammung			
Weiße	n	20	20
	# Responder (%)	6 (30,0)	13 (65,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,33 [1,15; 16,32] 0,0304	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,17 [1,03; 4,55] 0,0403	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,35 [-0,64; -0,06] 0,0195	
Schwarz-/Afroamerikaner	n	2	3
	# Responder (%)	1 (50,0)	2 (66,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,05; 78,25] 0,7253	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,27; 6,61] 0,7396	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-1,00; 0,71] 0,7188	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Andere	n	2	1
	# Responder (%)	0	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Vollständige Heilung gemäß FDA-Definition			
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Punktueller Okklusion*			
Ja	n	3	2
	# Responder (%)	0 (0,0)	2 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	35,00 [0,50; 2435,69] 0,0991	
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,00 [0,54; 91,11] 0,1493	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-1,00 [-1,00; -1,00] NBB	
Nein	n	49	49
	# Responder (%)	18 (36,7)	31 (63,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,97 [1,30; 6,74] 0,0094	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [1,13; 2,63] 0,0117	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,46; -0,07] 0,0070	
Alter			
< 65 Jahre	n	31	28
	# Responder (%)	10 (32,3)	19 (67,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,43 [1,49; 13,23] 0,0078	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,10 [1,19; 3,72] 0,0112	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-0,59; -0,12] 0,0028	
≥ 65 Jahre	n	21	24
	# Responder (%)	8 (38,1)	14 (58,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,28 [0,69; 7,54] 0,1799	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,53 [0,81; 2,91] 0,1980	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,49; 0,08] 0,1835	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Geschlecht			
Männlich	n	17	22
	# Responder (%)	5 (29,4)	12 (54,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,88 [0,75; 10,99] 0,1190	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,85 [0,81; 4,25] 0,1484	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,0953	
Weiblich	n	35	30
	# Responder (%)	13 (37,1)	21 (70,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,95 [1,40; 11,16] 0,0097	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [1,15; 3,08] 0,0105	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,33 [-0,56; -0,10] 0,0060	
Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	n	28	27
	# Responder (%)	7 (25,0)	15 (55,6)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,75 [1,19; 11,77] 0,0227	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,22 [1,08; 4,59] 0,0316	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,31 [-0,55; -0,06] 0,0170	
Stadium 3	n	24	25
	# Responder (%)	11 (45,8)	18 (72,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,04 [0,93; 9,95] 0,0684	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,57 [0,95; 2,59] 0,0761	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,26 [-0,53; 0,00] 0,0629	
Ursache NK			
Herpesvirus-Infektionen	n	18	12
	# Responder (%)	6 (33,3)	7 (58,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,80 [0,62; 12,66] 0,1821	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,78; 3,93] 0,1754	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,60; 0,10] 0,1656	
Iatrogene NK	n	11	13
	# Responder (%)	4 (36,4)	5 (38,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,21; 5,76] 0,9226	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,37; 3,00] 0,9197	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,02 [-0,41; 0,37] 0,9269	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Schäden N. trigeminus	n	7	8
	# Responder (%)	1 (14,3)	7 (87,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	42,00 [2,14; 825,72] 0,0138	
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,13 [0,98; 38,31] 0,0524	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,73 [-1,00; -0,39] 0,0001	
Systemische Erkrankung	n	4	8
	# Responder (%)	2 (50,0)	3 (37,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,05; 6,79] 0,6940	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,20; 2,83] 0,6845	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-0,47; 0,72] 0,6779	
Andere	n	12	11
	# Responder (%)	5 (41,7)	11 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	31,36 [1,50; 654,16] 0,0258	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [1,22; 4,25] 0,0127	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,58 [-0,86; -0,30] < 0,0001	
Abstammung			
Weiße	n	45	51
	# Responder (%)	16 (35,6)	33 (64,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,32 [1,44; 7,68] 0,0053	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [1,17; 2,83] 0,0073	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,29 [-0,48; -0,10] 0,0038	
Schwarz-/Afroamerikaner	n	1	0
	# Responder (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	n	6	1
	# Responder (%)	2 (33,3)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,02; 20,98] 0,7905	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,87 [0,07; 10,18] 0,9231	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-0,04; 0,71] 0,0821	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Begleitmedikation			
Ja	n	21	25
	# Responder (%)	5 (23,8)	13 (52,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,47 [0,97; 12,40] 0,0560	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,18 [0,93; 5,12] 0,0750	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,28 [-0,55; -0,01] 0,0451	
Nein	n	31	27
	# Responder (%)	13 (41,9)	20 (74,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,96 [1,29; 12,10] 0,0154	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,77 [1,10; 2,83] 0,0168	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,32 [-0,56; -0,08] 0,0077	
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Alter			
< 65 Jahre	n	11	11
	# Responder (%)	3 (27,3)	7 (63,6)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,67 [0,77; 28,47] 0,0939	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,33 [0,81; 6,76] 0,1188	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-0,75; 0,02] 0,0715	
≥ 65 Jahre	n	13	13
	# Responder (%)	4 (30,8)	7 (53,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,63 [0,53; 13,07] 0,2392	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,75 [0,67; 4,56] 0,2549	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,23 [-0,60; 0,14] 0,2282	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs			
		Vehikel	Cenegermin
Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	n	18	15
	# Responder (%)	6 (33,3)	9 (60,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,72; 12,46] 0,1320	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,83; 3,90] 0,1340	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,60; 0,06] 0,1121	
Stadium 3	n	6	9
	# Responder (%)	1 (16,7)	5 (55,6)
	OR [95 %-KI] p-Wert	6,25 [0,50; 77,49] 0,1533	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,33 [0,51; 21,89] 0,2116	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,39 [-0,83; 0,05] 0,0759	
*für einen Patienten der Cenegermin-Gruppe fehlten Angaben zum Status der punktuellen Okklusion, daher ist dieser Patient in der Auswertung nicht erfasst.			
ARR = Absolute Risikoreduktion, EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, N. = Nervus, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, PED = persistierender epithelialer Defekt, RR = Relatives Risiko			
Quelle: [13]			

Für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ gemäß der EMA-Definition (größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs < 0,5 mm) ergab sich für Patienten ohne punktuelle Okklusion in Phase II der NGF0212-Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cenegermin (EMA-Definition: RR = 1,50; 95 %-KI [1,04; 2,16]; p = 0,0331 und FDA-Definition: RR = 1,72; 95 %-KI [1,13; 2,63]; p = 0,0117). In der Analyse für das Merkmal „Alter“ zeigte sich in Phase II für Patienten < 65 Jahren ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit vollständiger Heilung in der Cenegermin-Gruppe gegenüber der Vehikel-Gruppe (EMA-Definition: RR = 1,75; 95 %-KI [1,05; 2,92]; p = 0,0362 und FDA-Definition: RR = 2,10; 95 %-KI [1,19; 3,72]; p = 0,0112).

Sowohl für die Phase II der NGF0212-Studie als auch für die NGF0214-Studie lag ein signifikanter Effekt zugunsten von Cenegermin bei weiblichen Patienten vor (NGF0212 Phase II EMA-Definition: RR = 1,60; 95 %-KI [1,05; 2,44]; p = 0,0287, FDA-Definition: RR = 1,88; 95 %-KI [1,15; 3,08]; p = 0,0105 und NGF0214 EMA-Definition: RR = 2,68; 95 %-KI [1,09; 6,60] p = 0,0309). Daher kann das Geschlecht als Effektmodifikator beim Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ angesehen werden.

Es zeigte sich in Phase II der NGF0212-Studie für den Anteil der Patienten mit Heilung nach EMA-Definition bei Patienten mit Stadium 3 der NK ein signifikanter Effekt zugunsten von Cenegermin gegenüber der Vehikel-Gruppe (RR = 1,55; 95 %-KI [1,03; 2,33]; $p = 0,0340$). Für die NGF0214-Studie war nur die ARR für Stadium 3 signifikant. In der Auswertung nach FDA-Definition lag ein signifikantes Ergebnis für Stadium 2 zugunsten von Cenegermin vor (RR = 2,22; 95 %-KI [1,08; 4,59]; $p = 0,0316$). Für die Subgruppe „Ursache der NK“ trat in Studie NGF0212 Phase II bei beiden Definitionen der Heilung ein signifikantes Ergebnis für Patienten auf, die in die Gruppe „Andere“ fielen (EMA und FDA-Definition: RR = 2,27; 95 %-KI [1,22; 4,25]; $p = 0,0127$). Für Patienten der Gruppe „Schäden N. trigeminus“ zeigte sich nach EMA-Definition lediglich ein signifikantes ARR von -0,46 (95 %-KI [-0,91; -0,01]; $p = 0,0451$), während bei der FDA-Definition zusätzlich zu einem signifikanten ARR von -0,73 (95 %-KI [-1,00; -0,39]; $p = 0,0001$) ein signifikantes OR von 42,0 vorlag (95 %-KI [2,14; 825,72]; $p = 0,0138$).

In Phase II der Studie NGF0212 fand sich zudem ein signifikantes Ergebnis gegenüber Vehikel zugunsten von Cenegermin in der Gruppe der Patienten mit Abstammung „weiß“ (EMA-Definition: RR = 1,72; 95 %-KI [1,15; 2,57]; $p = 0,0088$ und FDA-Definition: RR = 1,82; 95 %-KI [1,17; 2,83]; $p = 0,0073$). Für die Gruppe „andere“ lag für die EMA-Definition ein signifikantes ARR (ARR = 0,67; 95 %-KI [0,29; 1,00]; $p = 0,0005$), aber kein signifikantes OR oder RR vor. Dies bestätigte sich in Studie NGF0214 mit einem signifikanten Vorteil zugunsten von Cenegermin gegenüber Vehikel bei weißen Patienten (EMA-Definition RR = 2,17; 95 %-KI [1,03; 4,55]; $p = 0,0403$). Daher kann die Abstammung als Effektmodifikator beim Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ angesehen werden.

Für die Subgruppe Begleitmedikation lagen für die Studien unterschiedliche Ergebnisse vor. Für die Studie NGF0214 zeigten sich keine Belege auf eine Effektmodifikation. In Phase II der NGF0212 hatten die Patienten ohne Begleitmedikation einen signifikanten Vorteil beim Endpunkt vollständige Heilung gegenüber der Vehikel-Gruppe (EMA-Definition: RR = 1,68; 95 %-KI [1,12; 2,53]; $p = 0,0122$ und FDA-Definition: RR = 1,77; 95 %-KI [1,10; 2,83]; $p = 0,0168$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ (p-Werte)

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Heilung EMA-Definition							
OR							
Meta-Analyse	0,8266	0,6804	0,5265	0,5082	0,7804	0,2921	0,6449
RR							
Meta-Analyse	0,4471	0,5848	0,8262	0,8997	0,1132	0,6412	0,8393
Heilung FDA-Definition							
OR							
Meta-Analyse	0,8281	0,4581	0,5384	0,9918	0,8790	0,8784	0,8592
RR							
Meta-Analyse	0,4616	0,4546	0,7259	0,6110	0,3440	0,9015	0,7404
EMA = European Medicines Agency, FDA = Food and Drug Administration, N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, PED = persistierender epithelialer Defekt, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ ergab sich in der Zusammenschau der beiden Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Tabelle 4-55: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
HR	NBB	0,8546	0,6321	0,2417	0,0564	NBB	0,1018
Studie NGF0214							
HR	0,4580	0,1963	0,7583	0,0783	0,8322	0,4857	NBB
HR = Hazard Ratio, NK = neurotrophe Keratitis, NBB = nicht berechenbar Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Es lag kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“

Subgruppe Effektmaß	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Innervations- schäden	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Hazard Ratio							
Meta-Analyse	0,9025	0,4556	0,8591	1,0000	0,3800	0,4898	0,1265
HR = Hazard Ratio, NK = neurotrophe Keratitis Hinweis auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,05$ p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

In der Meta-Analyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation durch eines der Merkmale für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs“ vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“

Tabelle 4-57: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	0,2704	0,2315	0,4723	0,5815	0,2124	0,5532	0,1893
RR	0,1272	0,0118	0,0524	0,1014	0,0077	0,1351	0,0914
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,3538	0,1367	0,5000
Studie NGF0214							
OR	NBB	0,2636	0,8910	0,1465	0,3775	0,5805	0,0734
RR	NBB	0,0021	0,9804	0,6394	0,5526	0,8838	0,9559
ARR	NBB	0,3223	0,4704	0,2406	0,4530	0,3544	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, BCDVA = Best Corrected Distance Visual Acuity, N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, NBB = nicht berechenbar Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,05$ p-Werte wurden für OR mit dem mittels Cochran-Mantel-Haenszel, für RR mittels Z-Test und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet. Quelle: [13]							

In Phase II der Studie NGF0212 fand sich für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“, sowie durch das Merkmal „Ursache NK“.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ konnte ebenfalls in Studie NGF0214 beobachtet werden.

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Alter			
< 65 Jahre	n	31	28
	# Responder (%)	10 (32,3)	12 (42,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,54; 4,55] 0,4121	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,33 [0,68; 2,59] 0,4039	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,11 [-0,35; 0,14] 0,4047	
≥ 65 Jahre	n	21	24
	# Responder (%)	1 (4,8)	6 (25,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	6,67 [0,73; 60,81] 0,0924	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,25 [0,69; 40,15] 0,1096	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,40; -0,01] 0,0451	
Ursache NK			
Herpes-Infektionen	n	18	12
	# Responder (%)	4 (22,2)	5 (41,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [0,51; 112,35] 0,2650	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [0,63; 5,59] 0,2623	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,53; 0,14] 0,2669	
Iatrogene NK	n	11	13
	# Responder (%)	3 (27,3)	1 (7,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,02; 2,53] 0,2285	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,03; 2,34] 0,2403	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [-0,10; 0,50] 0,1835	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben			
		Vehikel	Cenegermin
Schädigung N. trigeminus	n	7	8
	# Responder (%)	1 (14,3)	3 (37,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,60 [0,28; 46,36] 0,3298	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,63 [0,35; 19,85] 0,3551	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,23 [-0,66; 0,19] 0,2999	
Systemische Erkrankung	n	4	8
	# Responder (%)	0 (0,0)	3 (37,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	5,73 [0,23; 142,55] 0,2897	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,71 [0,24; 57,05] 0,3569	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,38 [-0,71; -0,04] 0,0252	
Andere	n	12	11
	# Responder (%)	3 (25,0)	6 (54,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,60 [0,62; 21,03] 0,1555	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,18 [0,71; 6,68] 0,1731	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,30 [-0,68; 0,09] 0,1338	
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Alter			
< 65 Jahre	n	11	11
	# Responder (%)	4 (36,4)	3 (27,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,11; 4,00] 0,6610	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,22; 2,60] 0,6616	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [-0,30; 0,48] 0,6657	
≥ 65 Jahre	n	13	13
	# Responder (%)	0 (0,0)	1 (7,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,24 [0,12; 87,13] 0,4922	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,13; 67,29] 0,4994	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,08 [-0,22; 0,07] 0,2559	
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, Quelle: [13]			

Für die Studie NGF0212 Phase II waren nur signifikante ARR für die Merkmale „Alter“ (≥ 65 Jahre) und „Ursache NK“ (systemische Erkrankung) vorhanden. Es war jedoch kein

signifikantes Ergebnis für die Effektmaße RR und OR zugunsten einer der Behandlungsgruppen nachweisbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben							
OR							
Meta-Analyse	0,9387	0,6252	0,7977	0,9015	0,9484	0,9994	0,2927
RR							
Meta-Analyse	0,8692	0,5869	0,7812	0,8758	0,9115	0,9986	0,1834
N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, PED = persistierender epithelialer Defekt, RR = relatives Risiko							
Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,05$							
p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet							
Quelle: [13]							

Bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben“ ergab sich in der Zusammenschau der beiden Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Tabelle 4-60: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
Effektmaß	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	0,3240	0,7630	0,9465	0,1946	0,4458	0,1540	0,3626
RR	0,0316	0,0409	0,0360	0,0853	0,1591	0,0783	0,0536
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,9375	0,1241	0,5000
Studie NGF0214							
OR	0,5145	0,8023	0,9305	0,2504	0,6987	0,6203	0,1312
RR	0,0839	0,0432	0,0373	0,0697	0,1561	0,0276	0,0636
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,5000	0,8750	0,7500	0,0786
ARR = absolute Risikoreduktion, N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, NBB = nicht berechenbar Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden für OR mit dem mittels Cochran-Mantel-Haenszel, für RR mittels Z-Test und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet. Quelle: [13]							

In Phase II der Studie NGF0212 fanden sich für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Punktueller Okklusion“, „Alter“ und „Geschlecht“.

In Studie NGF0114 zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation in den Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „Abstammung“.

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Punktueller Okklusion*			
Ja	n	3	2
	# Responder (%)	2 (66,7)	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,00; 4,61] 0,2573	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,02; 3,64] 0,3506	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,13; 1,00] 0,0130	
Nein	n	49	49
	# Responder (%)	18 (36,7)	8 (16,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,13; 0,87] 0,0259	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,21; 0,92] 0,0269	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,03; 0,37] 0,0261	
Alter			
< 65 Jahre	n	31	28
	# Responder (%)	13 (41,9)	5 (17,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,09; 1,00] 0,0488	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,17; 1,04] 0,0646	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,02; 0,47] 0,0289	
≥ 65 Jahre	n	21	24
	# Responder (%)	7 (33,3)	4 (16,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,10; 1,63] 0,2028	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,17; 1,47] 0,2076	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,08; 0,42] 0,1922	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung			
		Vehikel	Cenegermin
Geschlecht			
Männlich	n	17	22
	# Responder (%)	7 (41,2)	4 (18,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,07; 1,36] 0,1202	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,44 [0,15; 1,27] 0,1260	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,23 [-0,05; 0,51] 0,1002	
Weiblich	n	35	30
	# Responder (%)	13 (37,1)	5 (16,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,10; 1,10] 0,0715	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,18; 1,11] 0,0848	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [-0,00; 0,41] 0,0686	
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Alter			
< 65 Jahre	n	11	11
	# Responder (%)	6 (54,5)	2 (18,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,03; 1,29] 0,0875	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,09; 1,30] 0,1122	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [-0,01; 0,74] 0,0577	
≥ 65 Jahre	n (%)	13	13
	# Responder (%)	7 (53,8)	3 (23,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,05; 1,39] 0,1137	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,14; 1,30] 0,1357	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [-0,05; 0,66] 0,0847	
Geschlecht			
Männlich	n	9	10
	# Responder (%)	6 (66,7)	3 (30,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,21 [0,03; 1,49] 0,1198	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,45 [0,16; 1,29] 0,1369	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,37 [-0,05; 0,79] 0,0777	

Subgruppenergebnisse: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung			
		Vehikel	Cenegermin
Weiblich	n	15	14
	# Responder (%)	7 (46,7)	2 (14,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,03 ; 1,16] 0,0708	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,08; 1,23] 0,0979	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,32 [0,01; 0,64] 0,0451	
Abstammung			
Weiße	n	20	20
	# Responder (%)	10 (50,0)	4 (20,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,25 [0,06; 1,02] 0,0531	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,15; 1,07] 0,0669	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,02; 0,58] 0,0319	
Schwarz-/Afroamerikaner	n	2	3
	# Responder (%)	2 (100,0)	1 (33,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,12 [0,00; 4,61] 0,2573	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,13; 1,44] 0,2254	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,13; 1,00] 0,0130	
Andere	n	2	1
	# Responder (%)	1 (50,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 16,80] 0,5944	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,05; 6,63] 0,6814	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [-0,19; 1,00] 0,1536	
*für einen Patienten der Cenegermin-Gruppe fehlten Angaben zum Status der punktuellen Okklusion, daher ist dieser Patient in der Auswertung nicht erfasst			
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko			
Quelle: [13]			

Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Cenegermin war in Phase II der Studie NGF0212 für Patienten ohne punktuelle Okklusion (RR = 0,44; 95 %-KI [0,21; 0,92]; p = 0,0269) sowie für Patienten < 65 Jahren (RR = 0,43; 95 %-KI [0,17; 1,04]; p = 0,0646) nachweisbar. Unter den weiteren analysierten Subgruppen war kein signifikantes Ergebnis für die Effektmaße RR und OR zugunsten einer der Behandlungsgruppen nachweisbar.

In der Studie NGF0214 war lediglich die ARR in den Merkmalen „Geschlecht“ (weiblich) und „Abstammung“ (Weiße und Schwarz-/Afroamerikaner) zugunsten von Cenegermin signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Verschlechterung der Erkrankung							
OR							
Meta-Analyse	0,7616	0,7984	0,9694	0,1852	0,9904	0,9670	0,9252
RR							
Meta-Analyse	0,9338	0,8195	0,8743	0,0922	0,9926	0,4905	0,6758
N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, PED = persistierender epithelialer Defekt, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,05$ p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Bezüglich des „Anteils an Patienten mit einer Verschlechterung“ ergab sich in der Zusammenschau der beiden Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
LSM-Diff.	NBB	0,0391	0,8656	0,6585	0,4085	0,5552	0,0386
Studie NGF0214							
LSM-Diff.	0,0076	0,0315	0,1114	0,2514	<0,001	NBB	NBB
LSM = Least Squares Mean, LSM-Diff. = Differenz der LSM, NK = neurotrophe Keratitis, NBB = nicht berechenbar Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet. Quelle: [13]							

Es lagen für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Punktuelle Okklusion“ und „Begleitmedikation“ (in Studie NGF0214), „Alter“ (in beiden Studien) sowie „Ursache NK“ (in NGF0212, Phase II) vor.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 Phase II		N = 52	N = 52
Alter			
< 65 Jahre	N	31	28
	n (%)	21 (67,7)	22 (78,6)
	MW	3,2	5,0
	SD	18,93	21,95
	Median	0,0	1,0
	LSM	4,40	3,89
	SE	3,84	3,75
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-0,5	
	95 %-KI	-11,4; 10,4	
≥ 65 Jahre	Hedges' g	0,1	
	95 %-KI Hedges' g	-0,5; 0,7	
	N	21	24
	n (%)	19 (90,5)	19 (79,2)
	MW	-7,5	5,5
	SD	14,60	18,30
	Median	0,0	0,0
	LSM	-4,89	2,89
	SE	3,80	3,80
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	7,8	
	95 %-KI	-3,6; 19,2	
	Hedges' g	0,8	
	95 %-KI Hedges' g	0,1; 1,4	

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegerman
Begleitmedikation			
ja	N	21	25
	n (%)	15 (71,4)	19 (76,0)
	MW	-4,8	2,5
	SD	15,44	17,86
	Median	-5,0	8,0
	LSM	-4,52	2,30
	SE	4,37	3,88
	Cenegerman vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	6,8	
	95 %-KI	-5,1; 18,8	
nein	Hedges' g	0,4	
	95 %-KI Hedges' g	-0,3; 1,1	
	N	31	27
	n (%)	25 (80,6)	22 (81,5)
	MW	-0,1	7,5
	SD	18,93	21,98
	Median	0,0	0,0
	LSM	4,15	2,74
	SE	3,3	3,53
	Cenegerman vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-1,4	
	95 %-KI	-11,4; 8,6	
	Hedges' g	0,4	
	95 %-KI Hedges' g	-0,2; 0,9	

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Punktueller Okklusion			
Ja	N	8	1
	n (%)	4 (50,0)	1 (100,0)
	MW	-1,3	20,0
	SD	6,29	NBB
	Median	0,0	20,0
	LSM	-2,51	25,04
	SE	2,81	6,36
	Differenz der LSM	27,5	
Nein	95 %-KI	-4,2; 59,2	
	Hedges' g	NBB	
	95 %-KI Hedges' g	NBB	
	N	16	23
	n (%)	11 (68,8)	17 (73,9)
	MW	-2,4	3,1
	SD	17,39	6,59
	Median	0,0	0,0
	LSM	-2,12	2,90
	SE	3,52	2,83
	Differenz der LSM	5,0	
	95 %-KI	-4,3; 14,3	
	Hedges' g	0,4	
	95 %-KI Hedges' g	-0,3; 1,2	

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Alter			
< 65 Jahre	N	11	11
	n (%)	6 (54,5)	9 (81,8)
	MW	-5,2	5,8
	SD	21,22	9,71
	Median	-5,0	0,0
	LSM	-5,74	6,16
	SE	5,44	4,44
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	11,9	
	95 %-KI	-3,4; 27,2	
≥ 65 Jahre	Hedges' g	0,7	
	95 %-KI Hedges' g	-0,4; 1,7	
	N	13	13
	n (%)	9 (69,2)	9 (69,2)
	MW	0,0	2,2
	SD	10,00	4,41
	Median	0,0	0,0
	LSM	-0,09	2,31
	SE	2,67	2,67
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	2,4	
	95 %-KI	-5,7; 10,5	
	Hedges' g	0,3	
	95 %-KI Hedges' g	-0,7; 1,2	

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Ursache NK*			
Herpesvirus-Infektionen	N	8	11
	n (%)	6 (75,0)	9 (81,8)
	MW	-11,8	6,1
	SD	13,20	9,61
	Median	-7,5	0,0
	LSM	-9,35	4,46
	SE	4,23	3,41
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	13,8	
	95 %-KI	1,6; 26,0	
Iatrogene NK	N	6	6
	n (%)	5 (83,3)	3 (50,0)
	MW	-2,0	-1,7
	SD	10,37	2,89
	Median	0,0	0,0
	LSM	-1,62	-2,29
	SE	4,18	5,45
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-0,7	
	95 %-KI	-18,7; 17,3	
Schäden N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	0 (0,0)	1 (100,0)
	MW	NBB	2,0
	SD	NBB	NBB
	Median	NBB	2,0
	LSM	NBB	2,00
	SE	NBB	0,0
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	NBB	
	95 %-KI	NBB	
	Hedges' g	NBB	
	95 %-KI Hedges' g	NBB	

Veränderung des EQ-5D VAS-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	0 (0,0)	0
	MW	NBB	NBB
	SD	NBB	NBB
	Median	NBB	NBB
	LSM	NBB	NBB
	SE	NBB	NBB
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	NBB	
	95 %-KI	NBB	
Hedges' g	NBB		
95 %-KI Hedges' g	NBB		
Andere	N	6	6
	n (%)	3 (50,0)	5 (83,3)
	MW	10,0	4,0
	SD	13,23	4,18
	Median	5,0	5,0
	LSM	10,83	3,50
	SE	3,95	3,05
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-7,3	
	95 %-KI	-20,2; 5,5	
Hedges' g	-0,6		
95 %-KI Hedges' g	-2,1; 0,9		

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Wert nach Baseline hatten, um eine Veränderung bestimmen zu können.

*Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt

EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions, KI = Konfidenzintervall, LSM = Least Squares Mean, N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, NBB = nicht berechenbar, RCT = Randomized Controlled Trial, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = Visuelle Analogskala

Quelle: [13]

In den Studien ergab sich für keine der Subgruppen beim Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ in der Studie NGF0212 Phase II ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie NGF0214 besteht ein signifikanter Unterschied in der Gruppe mit Herpesvirus-Infektionen des Merkmals „Ursache NK“ (Differenz der LSM = 13,8; 95 %-KI [1,6; 26,0]), welcher durch ein Hedges' g von 1,5 (95 %-KI [0,3; 2,7]) klinische Relevanz aufweist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“

Subgruppe	Punktueller Okklusion*	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung [#]	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
LSM							
Meta-Analyse	NBB	0,8491	0,4896	0,3781	0,0030	0,3213	0,0176
*nur in Studie NGF0212 <i>a priori</i> definiert, [#]nur in Studie NGF0214, LSM = Least Squares Mean, NK = neurotrophe Keratitis Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

In der Meta-Analyse lagen Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Ursache NK“ und „Alter“ für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ vor.

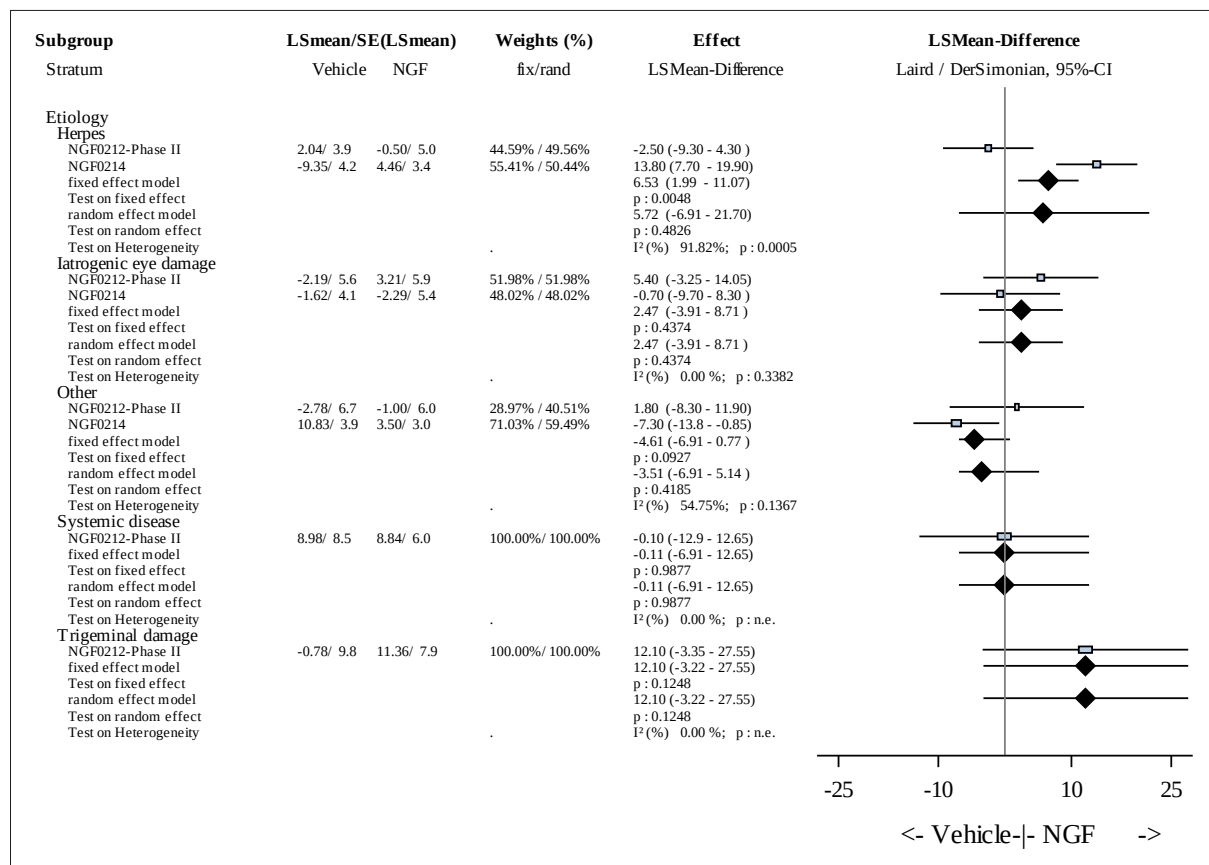


Abbildung 4-40: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Ursache NK“ für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM

Für die Subgruppe „Ursache NK, Herpes-Infektion“ lag in der Meta-Analyse ein I^2 von 91,82 % und ein p-Wert $> 0,05$ vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung dieses Merkmals war somit nicht sinnvoll.

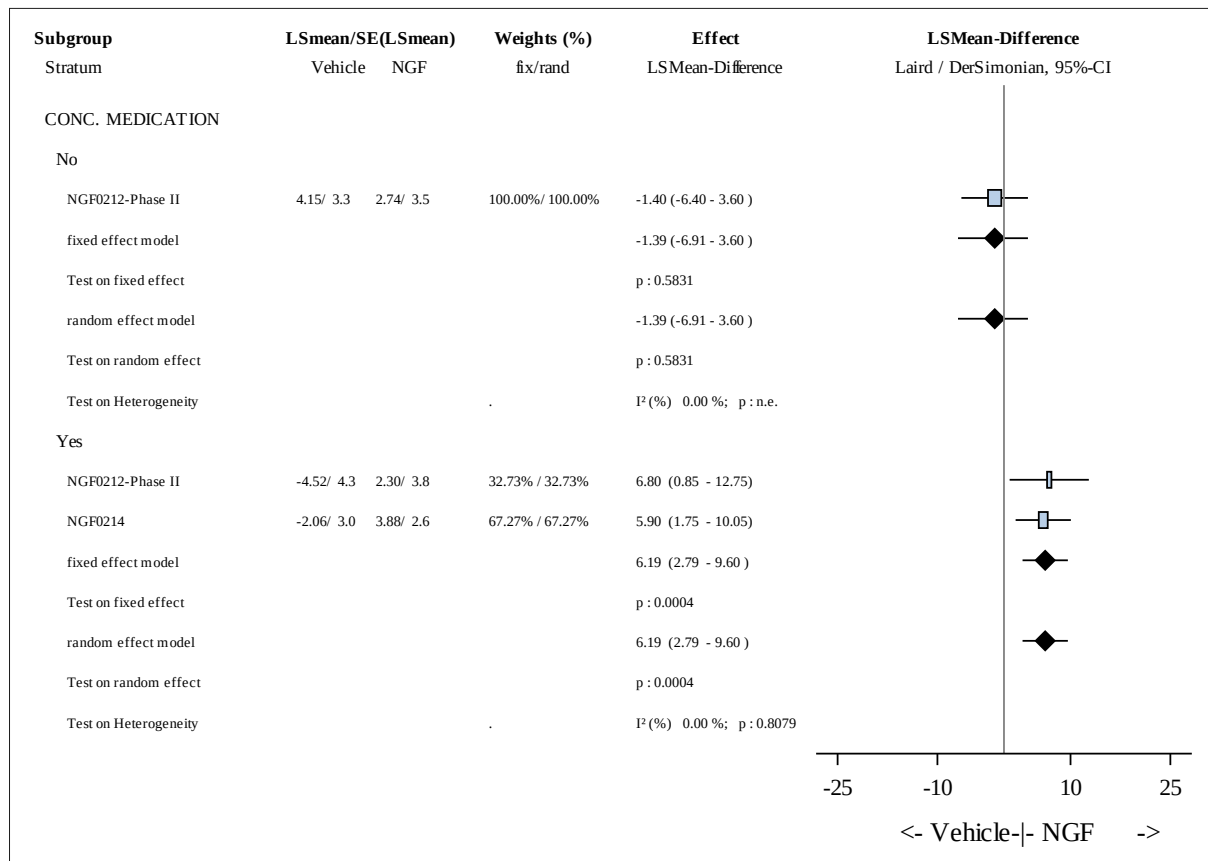


Abbildung 4-41: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Begleitmedikation“ für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM

Für die Subgruppe „Begleitmedikation“ lag in der Meta-Analyse ein relevanter Behandlungsunterschied im Modell mit festen Effekten zugunsten von Cenegermin in der Gruppe mit Begleitmedikation vor (beurteilt anhand der 95 %-KI des LSM: 6,19 95 %-KI [2,79; 9,60; p = 0,0004]). Anhand des Hedges' g von 0,45 (95 %-KI [0,20; 0,70]; p = 0,0004) kann dieser Unterschied nicht als klinisch relevant eingestuft werden. Die Ergebnisse waren identisch im Modell mit zufälligen Effekten.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Tabelle 4-66: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
LSM-Diff.	NBB	0,0365	0,8483	0,6488	0,0024	0,6469	0,0561
Studie NGF0214							
LSM-Diff.	0,0940	0,1315	0,4994	0,0860	< 0,001	NBB	NBB
LSM = Least Squares Mean, LSM-Diff. = Differenz der LSM, NK = neurotrophe Keratitis, NBB = nicht berechenbar Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

In Phase II der Studie NGF0212 lagen Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Alter“ und „Ursache NK“ für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ vor. In Studie NGF0214 fand sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bei der Subgruppe „Ursache NK“.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegerman
Studie NGF0212 Phase II		N = 52	N = 52
Alter			
< 65 Jahre	N	31	28
	n (%)	21 (67,7)	22 (78,6)
	MW	6,6	5,6
	SD	13,28	10,97
	Median	5,6	5,2
	LSM	6,46	5,73
	SE	2,64	2,58
	Cenegerman vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-0,7	
	95 %-KI	-8,2; 6,7	
≥ 65 Jahre	Hedges' g	-0,1	
	95 %-KI Hedges' g	-0,7; 0,5	
	N	21	24
	n (%)	19 (90,5)	19 (79,2)
	MW	-1,2	4,4
	SD	8,08	11,59
	Median	0,1	3,2
	LSM	-0,76	3,96
	SE	2,34	2,34
	Cenegerman vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	4,7	
	95 %-KI	-2,1; 11,6	
	Hedges' g	0,6	
	95 %-KI Hedges' g	-0,1; 1,2	

Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Ursache NK			
Herpesvirus-Infektionen	N	18	12
	n (%)	14 (77,8)	9 (75,0)
	MW	1,9	7,0
	SD	12,66	6,96
	Median	0,8	3,8
	LSM	2,20	6,60
	SE	2,92	3,66
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	4,4	
	95 %-KI	-5,4; 14,2	
Iatrogene NK	Hedges' g	0,4	
	95 %-KI Hedges' g	-0,4; 1,3	
	N	11	13
	n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)
	MW	5,3	-2,4
	SD	11,24	15,21
	Median	4,8	-3,9
	LSM	5,20	-2,37
	SE	4,37	4,61
	Cenegermin vs. Vehikel		
Schäden N. trigeminus	Differenz der LSM	-7,6	
	95 %-KI	-21,2; 6,1	
	Hedges' g	-0,6	
	95 %-KI Hedges' g	-1,5; 0,4	
	N	7	8
	n (%)	4 (57,1)	6 (75,0)
	MW	-2,0	7,8
	SD	19,05	9,85
	Median	-0,9	4,2
	LSM	-2,38	8,04
	SE	6,80	5,55
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	10,4	
	95 %-KI	-10,3; 31,2	
	Hedges' g	0,6	
	95 %-KI Hedges' g	-0,7; 1,9	

Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	3 (75,0)	6 (75,0)
	MW	9,3	6,6
	SD	11,87	7,16
	Median	12,2	6,3
	LSM	11,38	5,54
	SE	4,98	3,44
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-5,8	
	95 %-KI	-21,1; 9,4	
Andere	Hedges' g	-0,3	
	95 %-KI Hedges' g	-1,7; 1,1	
	N	12	11
	n (%)	9 (75,0)	11 (100)
	MW	1,6	7,4
	SD	7,21	11,50
	Median	2,2	4,8
	LSM	2,08	7,01
	SE	3,29	2,97
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	4,9	
	95 %-KI	-4,5; 14,3	
	Hedges' g	0,6	
	95 %-KI Hedges' g	-0,3; 1,5	
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
Ursache NK*			
Herpesvirus-Infektionen	N	8	11
	n (%)	6 (75,0)	9 (81,8)
	MW	4,7	-1,8
	SD	13,56	5,11
	Median	-0,2	-1,9
	LSM	5,67	-2,51
	SE	3,15	2,57
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	-8,2	
	95 %-KI	-17,1; 0,7	
	Hedges' g	-0,7	
	95 %-KI Hedges' g	-1,7; 0,4	

Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Iatrogene NK	N	6	6
	n (%)	5 (83,3)	3 (50,0)
	MW	-5,4	9,9
	SD	11,27	3,94
	Median	-6,0	11,9
	LSM	-5,17	9,59
	SE	4,40	5,69
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	14,8	
	95 %-KI	-3,8; 33,3	
Schäden N. trigeminus	Hedges' g	1,4	
	95 %-KI Hedges' g	-0,3; 3,1	
	N	2	1
	n (%)		1 (100,0)
	MW		-18,5
	SD	0 (0,0)	NBB
	Median	NBB	-18,5
	LSM		-18,54
	SE		0,00
	Cenegermin vs. Vehikel		
Systemische Erkrankung	Differenz der LSM	NBB	
	95 %-KI		
	Hedges' g		
	95 %-KI Hedges' g		
	N	1	0
	n (%)		
	MW		
	SD	0 (0,0)	0 (0,0)
	Median	NBB	NBB
	LSM		
	SE		
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	NBB	
	95 %-KI		
	Hedges' g		
	95 %-KI Hedges' g		

Veränderung des NEI VFQ-25-Score von Baseline zu Woche 8		Vehikel	Cenegermin
Andere	N	6	6
	n (%)	3 (50,0)	5 (83,3)
	MW	1,7	3,4
	SD	3,84	11,53
	Median	1,0	-1,5
	LSM	1,82	3,26
	SE	6,71	5,02
	Cenegermin vs. Vehikel		
	Differenz der LSM	1,4	
	95 %-KI	-21,4; 24,3	
Hedges' g	0,2		
95 %-KI Hedges' g	-1,3; 1,6		

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens einen Wert nach Baseline hatten, um eine Veränderung bestimmen zu können.

*Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.

KI = Konfidenzintervall, LSM = Least Squares Mean, MW = Mittelwert,

N = Anzahl der Patienten in der ITT-Population, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25, RCT = Randomized Controlled Trial, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error

Quelle: [13]

Für keine der untersuchten Subgruppen lag ein relevanter Behandlungsunterschied zwischen Cenegermin und Vehikel vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion*	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung [#]	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
LSM							
Meta-Analyse	NBB	0,0128	0,9651	0,1248	NBB	NBB	0,2948
*nur in Studie NGF0212 <i>a priori</i> definiert, [#]nur in Studie NGF0214, LSM = Least Squares Mean, NK = neurotrophe Keratitis Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

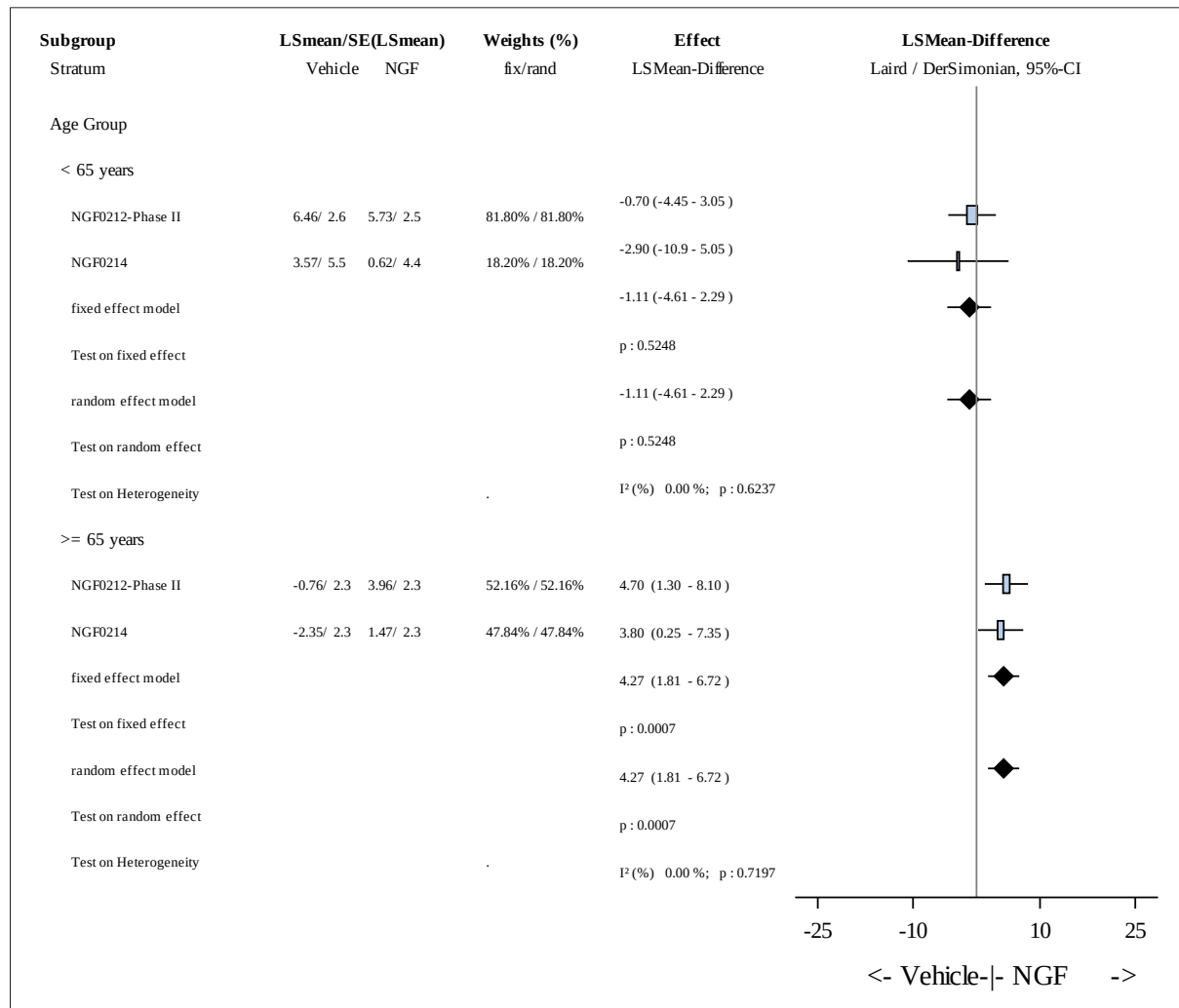


Abbildung 4-42: Meta-Analyse des Subgruppenmerkmals „Alter“ für den Endpunkt „Veränderung im NEI VFQ-25-Gesamtscore“ aus RCT, Cenegermin vs. Vehikel, Effektmaß LSM

Für die Subgruppe „Alter“ lag in der Meta-Analyse ein relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Cenegermin in der Gruppe ≥ 65 Jahre im Modell mit festen als auch zufälligen Effekten vor (LSM: 4,27; 95 %-KI [1,81; 6,72]; $p = 0,0007$). Anhand des Hedges' g von 0,6 (95 %-KI [0,31; 0,89]) kann dieser Unterschied als klinisch relevant eingestuft werden.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“

Tabelle 4-69: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
LSM-Diff.	NBB	0,0001	0,0112	0,0419	0,0002	< 0,001	0,0181
Studie NGF0214							
LSM-Diff.	0,2105	0,3506	0,0139	0,6670	0,0429	NBB	NBB
LSM = Least Squares Mean, LSM-Diff. = Differenz der LSM, NK = neurotrophe Keratitis Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ lagen in Phase II der Studie NGF0212 Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Alter“, „Geschlecht“, „Stadium der Erkrankung“, „Ursache NK“, „Abstammung“ und „Begleitmedikation“ vor.

In Studie NGF0214 zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Geschlecht“ und „Ursache NK“.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“

Subgruppenergebnisse: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
VAS-Gesamtscore nach Alter			
< 65 Jahre	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	21 (67,7)	23 (82,1)
	MW (Median)	-13,0 (-14,3)	-13,9 (-14,7)
	SD (SE)	16,82 (3,7)	17,09 (3,6)
	LSM (SE LSM)	-12,71 (3,27)	-14,17 (3,12)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-1,5 [-10,6; 7,7]	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,1 [-0,6; 0,5]	
≥ 65 Jahre	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	19 (90,5)	19 (79,2)
	MW (Median)	-18,6 (-17,4)	-4,6 (-9,7)
	SD (SE)	14,17 (3,3)	19,20 (4,4)
	LSM (SE LSM)	-17,36 (3,38)	-5,89 (3,38)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	11,5 [1,7; 21,2]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,8 [0,2; 1,5]	
VAS-Gesamtscore nach Geschlecht			
männlich	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (82,4)	17 (77,3)
	MW (Median)	-9,0 (-6,1)	-8,2 (-12,1)
	SD (SE)	12,36 (3,3)	15,42 (3,7)
	LSM (SE LSM)	-8,11 (3,43)	-8,93 (3,11)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-0,8 [-10,4; 8,7]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,1 [-0,7; 0,8]	
weiblich	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	26 (74,3)	25 (83,3)
	MW (Median)	-19,2 (-19,1)	-10,7 (-10,1)
	SD (SE)	16,31 (3,2)	20,51 (4,1)
	LSM (SE LSM)	-18,89 (3,20)	-11,13 (3,26)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	7,8 [-1,4; 17,0]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,1; 1,0]	
VAS-Gesamtscore nach Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	20 (71,4)	19 (70,4)
	MW (Median)	-14,8 (-16,4)	-10,3 (-10,1)
	SD (SE)	14,54 (3,3)	17,30 (4,0)
	LSM (SE LSM)	-12,95 (3,05)	-12,24 (3,13)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	0,7 [-8,3; 9,7]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,3 [-0,4; 0,9]	
Stadium 3	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	20 (83,3)	23 (92,0)
	MW (Median)	-16,5 (-15,1)	-9,2 (-12,1)
		17,08 (3,8)	19,73 (4,1)

Subgruppenergebnisse: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score			
		Vehikel	Cenegermin
	SD (SE)	-16,78 (3,72)	-9,01 (3,47)
	LSM (SE LSM)		
	Differenz der LSM [95 %-KI]	7,8 [-2,5; 18,1]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,4 [-0,2; 1,0]	
VAS-Gesamtscore nach Ursache NK			
Herpesvirus-Infektionen	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	14 (77,8)	9 (75,0)
	MW (Median)	-12,1 (-12,4)	-4,1 (-1,0)
	SD (SE)	15,59 (4,2)	17,66 (5,9)
	LSM (SE LSM)	-12,85 (4,09)	-3,02 (5,11)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	9,8 [-3,9; 23,5]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,4; 1,3]	
Iatrogene NK	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	10 (90,9)	9 (69,2)
	MW (Median)	-19,4 (16,7)	-2,6 (-2,1)
	SD (SE)	13,02 (4,1)	17,71 (5,9)
	LSM (SE LSM)	-17,7 (4,23)	-5,25 (4,47)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	11,8 [-1,5; 25,1]	
	Hedges' g [95 %-KI]	1,0 [0,1; 2,0]	
Schäden N. trigeminus	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	4 (57,1)	7 (87,5)
	MW (Median)	-13,2 (-13,6)	-22,5 (-25,0)
	SD (SE)	12,07 (6,0)	16,69 (6,3)
	LSM (SE LSM)	-15,40 (4,55)	-21,20 (3,43)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-5,8 [-19,0; 7,4]	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,6 [-1,8; 0,7]	
Systemische Erkrankung	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	3 (75,0)	6 (75,0)
	MW (Median)	-27,9 (-18,4)	-7,0 (-10,1)
	SD (SE)	20,11 (11,6)	11,28 (4,6)
	LSM (SE LSM)	-25,74 (9,35)	-8,04 (6,38)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	17,7 [-11,3; 46,7]	
	Hedges' g [95 %-KI]	1,3 [-0,3; 2,9]	
Andere	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	9 (75,0)	11 (100,0)
	MW (Median)	-14,0 (-20,0)	-13,4 (-19,1)
	SD (SE)	18,85 (6,3)	21,41 (6,5)
	LSM (SE LSM)	-11,96 (6,40)	-15,11 (5,78)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-3,1 [-21,6; 15,3]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,0 [-0,9; 0,9]	

Subgruppenergebnisse: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score			
		Vehikel	Cenegermin
VAS-Gesamtscore nach Abstammung			
Weiß	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	36 (80,0)	41 (80,4)
	MW (Median)	-14,9 (-14,7)	-10,4 (-12,1)
	SD (SE)	15,58 (2,6)	18,16 (2,8)
	LSM (SE LSM)	-14,16 (2,45)	-10,99 (2,29)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	3,2 [-3,5; 9,9]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,3 [-0,2; 0,7]	
Schwarz	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)		
	MW (Median)	0 (0,0)	0 (0,0)
	SD (SE)		
	LSM (SE LSM)		
	Differenz der LSM [95 %-KI]	NBB	
	Hedges' g [95 %-KI]		
Andere	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	4 (66,7)	1 (100,0)
	MW (Median)	-23,0 (-25,7)	17,9 (17,9)
	SD (SE)	16,95 (8,5)	NBB
	LSM (SE LSM)	-25,43 (3,69)	27,73 (7,71)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	53,2 (15,6; 90,8)	
	Hedges' g [95 %-KI]	NBB	
VAS-Gesamtscore nach Begleitmedikation			
Ja	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	15 (71,4)	20 (80,0)
	MW (Median)	-10,9 (-10,7)	-10,8 (-11,8)
	SD (SE)	11,66 (3,0)	17,69 (4,0)
	LSM (SE LSM)	-10,74 (3,59)	-10,9 (3,11)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-0,2 [-9,8; 9,5]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,0 [-0,7; 0,7]	
Nein	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	25 (80,6)	22 (81,5)
	MW (Median)	-18,5 (-18,4)	-8,7 (-11,1)
	SD (SE)	17,25 (3,5)	19,49 (4,2)
	LSM (SE LSM)	-17,66 (3,21)	-9,72 (3,43)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	7,9 [-1,5; 17,4]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,5 [-0,1; 1,1]	

Subgruppenergebnisse: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0214		N = 24	N = 24
VAS-Gesamtscore nach Geschlecht			
männlich	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	5 (55,6)	7 (70,0)
	MW (Median)	-16,1 (-11,4)	5,2 (0,9)
	SD (SE)	13,96 (6,2)	18,98 (7,2)
	LSM (SE LSM)	-12,87 (7,97)	2,97 (6,63)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	15,8 [-8,7; 40,4]	
	Hedges' g [95 %-KI]	1,1 [-0,1; 2,4]	
weiblich	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	9 (60,0)	11 (78,6)
	MW (Median)	0,2 (3,4)	-5,4 (-8,6)
	SD (SE)	13,95 (4,6)	17,49 (5,3)
	LSM (SE LSM)	-1,35 (5,66)	-4,11 (5,07)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-2,8 [-19,5; 14,0]	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,3 [-1,2; 0,6]	
VAS-Gesamtscore nach Ursache NK*			
Herpesvirus-Infektionen	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	6 (75,0)	9 (81,8)
	MW (Median)	-5,6 (1,6)	6,1 (2,1)
	SD (SE)	19,96 (8,1)	19,84 (6,6)
	LSM (SE LSM)	-5,78 (7,55)	6,25 (6,17)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	12,0 [-9,2; 33,3]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,6 [-0,5; 1,6]	
Iatrogene NK	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	5 (83,3)	3 (50,0)
	MW (Median)	-0,5 (0,6)	-4,5 (-6,4)
	SD (SE)	13,73 (6,1)	8,53 (4,9)
	LSM (SE LSM)	1,39 (6,07)	-7,61 (8,20)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	-9,0 [-37,3; 19,3]	
	Hedges' g [95 %-KI]	-0,3 [-1,7; 1,2]	
Schäden N. trigeminus	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)		1 (100,0)
	MW (Median)	0 (0,0)	-18,6 (-18,6)
	SD (SE)		NBB
	LSM (SE LSM)		-18,57 (0,0)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	NBB	
	Hedges' g [95 %-KI]		
Systemische Erkrankung	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)		
	MW (Median)	0 (0,0)	0 (0,0)
	SD (SE)		
	LSM (SE LSM)		
	Differenz der LSM [95 %-KI]	NBB	
	Hedges' g [95 %-KI]		

Subgruppenergebnisse: okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score			
		Vehikel	Cenegermin
Andere	Veränderung von Baseline bis Woche 8, n (%)	2 (33,3)	5 (83,3)
	MW (Median)	-16,9 (-16,9)	-9,2 (-8,6)
	SD (SE)	6,97 (4,9)	17,86 (8,0)
	LSM (SE LSM)	-20,97 (10,06)	-7,58 (6,26)
	Differenz der LSM [95 %-KI]	13,4 [-20,0; 46,8]	
	Hedges' g [95 %-KI]	0,4 [-1,3; 2,1]	
Die Auswertungen erfolgte mit einem ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baselinewert als festen Effekten unter Angabe des LSM.			
*Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.			
ANCOVA = Analysis of Covariance, KI = Konfidenzintervall, LSM = Least Squares Mean, MW = Mittelwert, N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population, NBB = nicht berechenbar, n = Anteil Patienten mit einem Scoring, SD = Standard Deviation, SE = Standard Error, VAS = Visuelle Analogskala			
Quelle: [13]			

Für die Subgruppe „Alter“ lag in Phase II der Studie NGF0212 ein relevanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Cenegermin vor (beurteilt anhand der 95 %-KI des LSM: 11,5; 95 %-KI [1,7; 21,2]). Anhand des Hedges' g von 0,8 (95 %-KI [0,2; 1,5]) kann dieser Unterschied knapp nicht als klinisch relevant eingestuft werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Der Endpunkt „okulare Verträglichkeit“ wurde in den Studien NGF0212 Phase-II und NGF0214 unterschiedlich operationalisiert. Es erfolgte daher für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse. Folglich entfällt damit auch die metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „UEs“

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt „UEs“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Studie NGF0212 – Phase II							
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE							
OR	0,7377	0,3244	0,6638	0,0555	0,7244	0,0116	0,4455
RR	0,2139	0,2004	0,2806	0,1443	0,1017	0,0465	0,2735
ARR	0,5000	0,5000	0,5000	0,2209	0,8284	0,0137	0,5000
Anzahl Patienten mit leichten UEs							
OR	0,8938	0,4644	0,9803	0,1997	0,2492	0,0398	0,8389
RR	0,7298	0,7918	0,7065	0,9678	0,3758	0,7957	0,7100
ARR	0,4945	0,3629	0,5000	0,2921	0,3946	0,3203	0,5000
Anzahl Patienten mit moderaten UEs							
OR	0,8669	0,2616	0,2616	0,0762	0,4963	0,2181	0,0626
RR	0,5974	0,3559	0,3559	0,2342	< 0,001	0,3436	0,2270
ARR	0,5000	0,3899	0,3899	0,0986	0,4809	0,1558	0,0843

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Anzahl Patienten mit schweren UEs							
OR	NBB	0,1215	0,8109	0,8109	0,2390	0,4351	0,0541
RR	NBB	< 0,001	0,2741	0,2741	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ARR	NBB	0,5000	0,5000	0,5000	< 0,001	0,5000	0,3464
Studie NGF0214							
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE							
OR	0,0011	0,5307	0,8223	0,2680	0,2144	NBB	NBB
RR	0,2572	0,4349	0,4130	0,3407	0,3007	NBB	NBB
ARR	0,0041	0,5000	0,5000	0,4456	0,2612	NBB	NBB
Anzahl Patienten mit leichten UEs							
OR	0,0096	0,3173	0,7514	0,4230	0,3572	NBB	NBB
RR	0,1201	0,2189	0,1889	0,1540	0,0361	NBB	NBB
ARR	0,0482	0,5000	0,5000	0,5000	0,0473	NBB	NBB
Anzahl Patienten mit moderaten UEs							
OR	0,0112	0,6344	0,7578	0,3487	0,0619	0,6611	NBB
RR	0,0559	0,2853	0,3224	0,2125	< 0,001	< 0,001	NBB
ARR	0,0150	0,5000	0,5000	0,5000	< 0,001	0,7500	NBB

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Anzahl Patienten mit schweren UEs							
OR	0,2169	0,2722	0,8363	0,0603	0,4720	0,2169	NBB
RR	0,4544	0,2994	0,6563	0,1848	0,4904	0,4544	NBB
ARR	0,1934	0,3334	0,5000	0,0799	0,3960	0,1934	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis							
Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: $p < 0,05$							
p-Werte wurden für OR mit dem mittels Cochran-Mantel-Haenszel und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet.							
Quelle: [13]							

In Phase II der Studie NGF0212 fand sich für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE ein Beleg für eine Effektmodifikation bei dem Merkmal „Abstammung“. Für den Anteil der Patienten mit leichten UE lag ein Beleg für eine Effektmodifikation beim Merkmal „Abstammung“ vor. Für den Anteil der Patienten mit moderaten UE lag ein Beleg für eine Effektmodifikation beim Merkmal „Ursache NK“ vor. Für den Anteil der Patienten mit schweren UE fanden sich Belege für eine Effektmodifikation bei den Merkmalen „Alter“, „Ursache NK“, „Abstammung“ und „Begleitmedikation“.

In der Studie NGF0214 fanden sich für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE Belege für eine Effektmodifikation bei dem Merkmal „Punktueller Okklusion“. Für den Anteil der Patienten mit leichten UE lagen Belege für eine Effektmodifikation bei den Merkmalen „Punktueller Okklusion“ und „Ursache NK“ vor. Für den Anteil der Patienten mit moderaten UE lagen Belege für eine Effektmodifikation bei den Merkmalen „Punktueller Okklusion“, „Ursache NK“ und „Abstammung“ vor. Für den Anteil der Patienten mit schweren UE fanden sich keine Belege für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „UEs“

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach Abstammung			
Weiß	N	45	51
	n (%)	14 (31,1)	25 (49,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,13 [0,92; 4,91] 0,0750	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,58 [0,94; 2,64] 0,0809	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,18 [-0,37; 0,01] 0,0715	
Schwarz	N	1	0
	n (%)	1 (100)	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	1
	n (%)	5 (83,3)	1 (100)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,02; 32,27] 0,9226	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,18 [0,85; 1,64] 0,7268	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-0,46; 0,13] 0,2600	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Anzahl Patienten mit leichten UEs nach Abstammung			
Weiß	N	45	51
	n (%)	11 (24,4)	13 (25,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,06 [0,42; 2,67] 0,9091	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,52; 2,09] 0,9198	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,01 [-0,18; 0,16] 0,9187	
Schwarz	N	1	0
	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	1
	n (%)	4 (66,7)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,01; 6,48] 0,3658	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,05; 4,90] 0,5705	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,29; 1,00] 0,0005	
Anzahl Patienten mit moderaten UEs nach Ursache NK			
Herpes-Infektionen	N	18	12
	n (%)	4 (22,2)	5 (41,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [0,51; 12,35] 0,2642	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,88 [0,63; 5,59] 0,2623	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,53; 0,14] 0,2669	
Iatrogene NK	N	11	13
	n (%)	2 (18,2)	2 (15,4)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,10; 7,02] 0,8663	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,14; 5,06] 0,8685	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,03 [-0,27; 0,33] 0,8521	
Schädigung N. trigeminus	N	7	8
	n (%)	3 (42,9)	1 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,01; 2,50] 0,2078	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,29 [0,04; 2,21] 0,2331	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [-0,13; 0,74] 0,1736	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	0 (0,0)	2 (25,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,46 [0,13; 90,68] 0,4652	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,65 [0,16; 44,11] 0,5101	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,0953	
Andere	N	12	11
	n (%)	1 (8,3)	2 (18,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,44 [0,19; 31,53] 0,5046	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,18 [0,23; 20,84] 0,5084	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,10 [-0,37; 0,18] 0,4846	
Anzahl Patienten mit schweren UEs nach Alter			
< 65 Jahre	N	31	28
	n (%)	4 (12,5)	4 (14,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,25; 5,00] 0,8817	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,11 [0,31; 4,02] 0,8831	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,01 [-0,19; 0,16] 0,9187	
≥65 Jahre	N	21	24
	n (%)	0 (0,0)	3 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	7,00 [0,34; 143,85] 0,2090	
	RR [95 %-KI] p-Wert	6,14 [0,34; 112,32] 0,2233	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,13 [-0,26; 0,01] 0,0629	
Anzahl Patienten mit schweren UEs nach Ursache NK			
Herpes-Infektionen	N	18	12
	n (%)	1 (5,6)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,02; 12,43] 0,6652	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,02; 11,16] 0,6674	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [-0,05; 0,16] 0,2324	
Iatrogene NK	N	11	13
	n (%)	1 (9,1)	4 (30,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,44 [0,42; 47,50] 0,2195	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,38 [0,44; 26,00] 0,2442	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,22 [-0,52; 0,09] 0,1428	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Schädigung N. trigeminus	N	7	8
	n (%)	0 (0,0)	2 (25,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	5,77 [0,23; 143,37] 0,2887	
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,41 [0,25; 78,06] 0,3174	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,0953	
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	1 (25,0)	1 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,02; 9,36] 0,6038	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,04; 6,08] 0,5990	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-0,36; 0,61] 0,6155	
Andere	N	12	11
	n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 9,07] 0,5210	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,02; 8,03] 0,5294	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,07; 0,24] 0,3221	
Anzahl Patienten mit schweren UEs nach Abstammung			
Weiß	N	45	51
	n (%)	4 (8,9)	6 (11,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,36; 5,19] 0,6578	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,40; 4,39] 0,6619	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,03 [-0,15; 0,09] 0,6297	
Schwarz	N	1	0
	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	1
	n (%)	0 (0,0)	1 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	39,00 [0,53; 2883,60] 0,0950	
	RR [95 %-KI] p-Wert	13,00 [0,91; 186,42] 0,0711	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-1,00 [-1,00; -1,00] NBB	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Anzahl Patienten mit schweren UEs nach Begleitmedikation			
Ja	N	21	25
	n (%)	4 (19,0)	3 (12,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,11; 2,94] 0,5214	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,16; 2,50] 0,5216	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [-0,14; 0,28] 0,5354	
Nein	N	31	27
	n (%)	0 (0,0)	4 (14,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	12,06 [0,62; 235,19] 0,1001	
	RR [95 %-KI] p-Wert	10,31 [0,58; 183,03] 0,1118	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,15 [-0,28; -0,01] 0,0319	
Studie NGF0214		N = 24	N = 23
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE nach Punktuelle Okklusion			
Ja	N	8	1
	n (%)	6 (75,0)	1 (100)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,15 [0,03; 38,88] 0,9433	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,90; 1,90] 0,5665	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,0953	
Nein	N	16	22
	n (%)	12 (75,0)	20 (90,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,33 [0,53; 21,03] 0,2021	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,21 [0,89; 1,66] 0,2268	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,16 [-0,40; 0,08] 0,1835	
Anzahl Patienten mit leichten UEs nach Punktuelle Okklusion			
Ja	N	8	1
	n (%)	4 (50,0)	1 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,09; 95,17] 0,5443	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [1,00; 3,56] 0,2272	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,5 [-0,85; -0,15] 0,0055	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Nein	N	16	22
	n (%)	10 (62,5)	18 (81,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,70 [0,61; 11,89] 0,1902	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,31 [0,85; 2,01] 0,2111	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,48; 0,09] 0,2069	
Anzahl Patienten mit leichten UEs nach Ursache NK*			
Herpes-Infektionen	N	8	11
	n (%)	8 (100,0)	10 (90,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,01; 11,46] 0,6118	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,76; 1,09] 0,5100	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,09 [-0,08; 0,26] 0,3221	
Iatrogene NK	N	6	5
	n (%)	3 (50,0)	4 (80,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,00 [0,27; 60,32] 0,3212	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,60 [0,64; 3,98] 0,3154	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,30 [-0,83; 0,23] 0,2698	
Schädigung N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 16,80] 0,5914	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,05; 6,63] 0,6814	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [-0,19; 1,00] 0,1536	
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	6
	n (%)	1 (16,7)	5 (83,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	25,00 [1,20; 520,73] 0,0375	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,00 [0,81; 31,00] 0,0839	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,67 [-1,00; -0,24] 0,0024	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Anzahl Patienten mit moderaten UEs nach Punktueller Okklusion			
Ja	N	8	1
	n (%)	3 (37,5)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,52 [0,02; 16,83] 0,7249	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,07; 8,94] 0,8801	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,04; 0,71] 0,0252	
Nein	N	16	22
	n (%)	4 (25,0)	10 (45,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [0,61; 10,23] 0,2033	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,82 [0,69; 4,77] 0,2282	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,50; 0,09] 0,1835	
Anzahl Patienten mit moderaten UEs nach Ursache NK*			
Herpes-Infektionen	N	8	11
	n (%)	0 (0,0)	6 (54,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	20,09 [0,93; 432,75] 0,0551	
	RR [95 %-KI] p-Wert	9,61 [0,62; 148,28] 0,1055	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,55 [-0,84; -0,25] 0,0003	
Iatrogene NK	N	6	5
	n (%)	2 (33,3)	1 (20,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,03; 7,99] 0,6366	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,60 [0,07; 4,83] 0,6442	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-0,38; 0,65] 0,6297	
Schädigung N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 16,80] 0,5914	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,05; 6,63] 0,6814	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [-0,19; 1,00] 0,1536	
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	

Subgruppenergebnisse: UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Andere	N	6	6
	n (%)	2 (33,3)	3 (50,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,00 [0,19; 20,61] 0,5722	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,38; 6,00] 0,5787	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-0,72; 0,38] 0,5551	
Anzahl Patienten mit moderaten UEs nach Abstammung			
Weiß	N	20	20
	n (%)	6 (30,0)	7 (35,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,33; 4,73] 0,7462	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,48; 2,86] 0,7445	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,05 [-0,34; 0,24] 0,7518	
Schwarz	N	2	2
	n (%)	1 (50,0)	2 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	5,00 [0,11; 220,62] 0,4122	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,67 [0,61; 4,59] 0,4244	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,50 [-1,00; 0,19] 0,1536	
Andere	N	2	1
	n (%)	0 (0,0)	1 (100,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	15,00 [0,18; 1236,18] 0,2312	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,00 [0,42; 59,66] 0,2367	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-1,00 [-1,00; -1,00] NBB	
p-Werte wurden mittels Z-Test ermittelt. ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis *Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt. Quelle: [13]			

Für die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UEs zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Für die Anzahl der Patienten mit leichten UEs mit „anderer“ Abstammung zeigt sich in Phase II der NGF0212-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der ARR (0,67; 95 %-KI [0,29; 1,00]; $p = 0,0005$) zugunsten von Cenegermin, der sich im RR allerdings nicht bestätigt. In der Studie NGF0214 liegt für Patienten mit punktueller Okklusion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cenegermin in der ARR (-0,5; 95 %-KI [-0,85; -

0,15]; $p = 0,0055$) vor, der sich ebenfalls nicht im RR bestätigt. Analysiert nach Ursache der NK zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cenegermin in OR (25; 95 %-KI [1,20; 520,73]; $p = 0,0375$) und ARR (-0,67; 95 %-KI [-1,00; -0,24]; $p = 0,0024$), der sich nicht im RR bestätigt.

Für die Anzahl an Patienten mit moderaten UEs zeigten sich in der Studie NGF0214 für Patienten mit punktueller Okklusion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cenegermin im ARR (0,38; 95 %-KI [0,04; 0,71]; $p = 0,0252$), der sich im RR nicht bestätigt. Analysiert nach Ursache der NK ergibt sich für Patienten mit Herpes-Infektion ein statistisch signifikanter Unterschied im ARR (-0,55; 95 %-KI [-0,84; -0,25]; $p = 0,003$) zuungunsten von Cenegermin, der sich im RR jedoch ebenfalls nicht bestätigt.

Für die Anzahl an Patienten mit schweren UEs zeigt sich in der Phase II der NGF0212-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten ohne Begleitmedikation im ARR (-0,15; 95 %-KI [-0,28; -0,01]; $p = 0,0319$) zuungunsten von Cenegermin, der sich allerdings im RR nicht bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „UEs“

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „UEs“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Anzahl Patienten mit ≥ 1 UE							
OR							
Meta-Analyse	0,9443	0,5459	0,9435	0,1701	0,9686	0,8510	0,5244
RR							
Meta-Analyse	0,8774	0,4911	0,9458	0,2569	0,8219	0,7647	0,9489
Anzahl Patienten mit leichten UEs							
OR							
Meta-Analyse	0,8612	0,5487	0,6962	0,2711	0,9131	0,4461	0,7985
RR							
Meta-Analyse	0,5168	0,1771	0,9256	0,4020	0,9818	0,5309	0,7543

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
Anzahl Patienten mit moderaten UEs							
OR							
Meta-Analyse	0,8454	0,7448	0,5866	0,3249	0,8413	0,9881	0,1452
RR							
Meta-Analyse	0,8597	0,8021	0,5355	0,3688	0,6543	0,9105	0,1039
Anzahl Patienten mit schweren UEs							
OR							
Meta-Analyse	0,9971	0,6295	0,9087	0,3920	0,9861	0,8539	0,8517
RR							
Meta-Analyse	0,9591	0,5846	0,9201	0,3464	0,9659	0,7402	0,8402
NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

In der Meta-Analyse wurde für kein Merkmal eine Effektmodifikation bei den UEs gefunden.

Bezüglich der Anzahl von Patienten mit ≥ 1 UEs sowie leichten, moderaten und schweren UEs ergab sich in der Zusammenschau der beiden Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Tabelle 4-74: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Subgruppe	Punktueller Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
Effektmaß	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	NBB	0,6728	0,0796	0,1401	0,3330	0,0746	0,0876
RR	NBB	0,1179	< 0,001	0,0228	< 0,001	0,0078	0,0044
ARR	NBB	0,5000	0,5000	0,2675	< 0,001	0,0075	0,3201
Studie NGF0214							
OR	0,1852	0,1739	0,2403	0,6423	0,1796	0,3847	NBB
RR	0,8854	0,9507	0,9628	0,6680	< 0,001	0,6963	NBB
ARR	0,4698	0,3174	0,2970	0,4823	< 0,001	0,5000	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko							
Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05							
p-Werte wurden für OR mit dem mittels Cochran-Mantel-Haenszel, für RR mittels Z-Test und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet							
Quelle: [13]							

In Phase II der Studie NGF0212 fanden sich für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ Belege für eine Effektmodifikation bei den Merkmalen „Geschlecht“, „Stadium der Erkrankung“, „Ursache NK“, „Abstammung“ und „Begleitmedikation“.

In der Studie NGF0214 fand sich ein Beleg für eine Effektmodifikation bei dem Merkmal „Ursache NK“.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Subgruppenergebnisse: Therapieabbrüche aufgrund von UEs			
		Vehikel	Cenegernin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Geschlecht			
Männlich	N	17	22
	n (%)	0 (0,0)	4 (18,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	8,51 [0,43; 169,97] 0,1618	
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,00 [0,40; 121,52] 0,1825	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,18 [-0,34; -0,02] 0,0243	
Weiblich	N	35	30
	n (%)	4 (11,4)	4 (13,3)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,27; 5,24] 0,8295	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,17 [0,32; 4,27] 0,8243	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,02 [-0,18; 0,14] 0,8144	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	N	28	27
	n (%)	2 (7,1)	7 (25,9)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,55 [0,85; 24,32] 0,0758	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,63 [0,83; 15,94] 0,0879	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,38; 0,00] 0,0570	
Stadium 3	N	24	25
	n (%)	2 (8,3)	1 (4,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,04; 5,41] 0,5484	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,48 [0,05; 4,95] 0,5489	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,09; 0,18] 0,5795	

Subgruppenergebnisse: Therapieabbrüche aufgrund von UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Ursache NK			
Herpes-Infektionen	N	18	12
	n (%)	1 (5,6)	2 (16,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,40 [0,27; 42,44] 0,3480	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,00 [0,30; 29,52] 0,3519	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,11 [-0,35; 0,12] 0,3654	
Iatrogene NK	N	11	13
	n (%)	0 (0,0)	3 (23,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	7,67 [0,35; 166,65] 0,1960	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,96 [0,34; 103,80] 0,2238	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,23 [-0,46; -0,00] 0,0479	
Schädigung N. trigeminus	N	7	8
	n (%)	2 (28,6)	2 (25,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,83 [0,08; 8,24] 0,8827	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,16; 4,68] 0,8900	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,04 [-0,41; 0,49] 0,8717	
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	0 (0,0)	1 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,80 [0,06; 54,33] 0,7483	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,59 [0,08; 31,57] 0,7752	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,13 [-0,35; 0,10] 0,2822	
Andere	N	12	11
	n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 9,07] 0,5210	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,02; 8,03] 0,5294	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,07; 0,24] 0,3221	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Abstammung			
Weiß	N	45	51
	n (%)	2 (4,4)	8 (15,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,00 [0,80; 19,93] 0,0905	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,53 [0,79; 15,77] 0,0992	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,11 [-0,23; 0,0] 0,0664	

Subgruppenergebnisse: Therapieabbrüche aufgrund von UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Schwarz	N	1	0
	n (%)	1 (100)	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	1
	n (%)	1 (16,7)	0
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,22 [0,03; 48,20] 0,9224	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,10; 20,71] 0,8098	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,13; 0,46] 0,2600	
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Begleitmedikation			
Ja	N	21	25
	n (%)	1 (4,8)	6 (24,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	6,32 [0,69; 57,47] 0,1020	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,04 [0,66; 38,60] 0,1200	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,38; -0,00] 0,0475	
Nein	N	31	27
	n (%)	3 (9,7)	2 (7,4)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,75 [0,12; 4,84] 0,7751	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,14; 4,25] 0,7779	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [-0,12; 0,17] 0,7876	
Studie NGF0214		N = 24	N = 23
Therapieabbrüche aufgrund von UEs nach Ursache NK*			
Herpes-Infektionen	N	8	11
	n (%)	1 (12,5)	2 (18,2)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,56 [0,12; 20,85] 0,7500	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,45 [0,16; 13,41] 0,7562	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,06 [-0,38; 0,27] 0,7208	
Iatrogene NK	N	6	5
	n (%)	0 (0,0)	2 (40,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	9,29 [0,34; 252,45] 0,1869	
	RR [95 %-KI] p-Wert	5,91 [0,35; 98,74] 0,2214	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,40 [-0,83; 0,03] 0,0686	

Subgruppenergebnisse: Therapieabbrüche aufgrund von UEs			
		Vehikel	Cenegermin
Schädigung N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	2 (100,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,07 [0,00; 5,49] 0,2399	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,03; 3,20] 0,3828	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [1,00; 1,00] NBB	
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	6
	n (%)	2 (33,3)	1 (16,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,03; 6,18] 0,5222	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,06; 4,15] 0,5325	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,31; 0,65] 0,5067	
p-Werte wurden mittels Z-Test ermittelt			
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, NBB = nicht berechenbar, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis			
*Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.			
Quelle: [13]			

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ zeigten keinen signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Cenegermin und Vehikel in den Effektmaßen OR und RR. Für ARR wurden bei der Studie NGF0212 Phase II signifikante Effekte beim Merkmal „Geschlecht“ (männlich) „Ursache“ (Iatrogene NK) und „Begleitmedikation“ (Ja) zuungunsten von Cenegermin gefunden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion*	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung [#]	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
OR							
Meta-Analyse	0,9544	0,6747	0,6519	0,4021	0,9774	0,7312	0,7047
RR							
Meta-Analyse	0,9920	0,6748	0,5109	0,3873	0,9578	0,7911	0,7506
*nur in Studie NGF0212 <i>a priori</i> definiert, [#]nur in Studie NGF0214, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Bezüglich „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ergab sich in der Zusammenschau der beiden Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalyse für den Endpunkt „SUEs“

Tabelle 4-77: p-Werte Interaktionstests für den Endpunkt „SUEs“

Subgruppe	Punktuelle Okklusion	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
Effektmaß	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
SUEs							
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	0,1460	0,6068	0,3566	0,9496	0,1605	0,1467	0,8766
RR	0,0896	0,1401	0,0672	0,1960	< 0,001	0,0994	0,1958
ARR	0,0515	0,5000	0,5000	0,5000	< 0,001	0,0560	0,5000
Studie NGF0214							
OR	0,1375	0,2511	0,6499	0,7951	0,3309	NBB	NBB
RR	0,7771	0,7617	0,8351	0,7851	< 0,001	NBB	NBB
ARR	0,2970	0,2512	0,4823	0,4877	< 0,001	NBB	NBB

Subgruppe	Punktueller Okklusio	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung	Begleitmedikation
Effektmaß	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse)							
Studie NGF0212 – Phase II							
OR	NBB	0,6553	0,1431	NBB	0,2849	0,2059	0,2617
RR	NBB	0,5971	< 0,001	NBB	< 0,001	0,4098	0,2629
ARR	NBB	0,5000	0,3201	NBB	< 0,001	0,1870	0,2675
Studie NGF0214							
OR	0,1276	0,6990	0,6990	0,1601	0,1265	NBB	NBB
RR	0,6669	0,7788	0,7788	< 0,001	< 0,001	NBB	NBB
ARR	0,2512	0,4877	0,4877	0,1272	< 0,001	NBB	NBB
ARR = absolute Risikoreduktion, N. = Nervus, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko, UE = unerwünschtes Ereignis Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden für OR mit dem mittels Cochran-Mantel-Haenszel, für RR mittels Z-Test und für ARR mittels Gail-Simon-Test berechnet Quelle: [13]							

Es lag in beiden Studien für den Endpunkt „SUEs“ ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Ursache NK“ vor. Für den Endpunkt „UEs von besonderem Interesse“ lagen in Phase II der Studie NGF0212 Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Geschlecht“ und „Ursache NK“ vor. In Studie NGF0214 zeigten sich Belege für eine Effektmodifikation dieses Endpunkts bei den Merkmalen „Stadium der Erkrankung“ und „Ursache NK“.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „SUEs“

Subgruppenergebnisse: SUEs			
		Vehikel	Cenegermin
Studie NGF0212 – Phase II		N = 52	N = 52
SUEs nach Ursache NK			
Herpes-Infektionen	N	18	12
	n (%)	2 (11,1)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,26 [0,01; 6,00] 0,4051	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,30 [0,02; 5,65] 0,4322	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [-0,03; 0,26] 0,1160	
Iatrogene NK	N	11	13
	n (%)	0 (0,0)	4 (30,8)
	OR [95 %-KI] p-Wert	10,89 [0,52; 229,01] 0,1244	
	RR [95 %-KI] p-Wert	7,67 [0,46; 127,84] 0,1569	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,31 [-0,56; -0,06] 0,0170	
Schädigung N. trigeminus	N	7	8
	n (%)	1 (14,3)	3 (37,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	3,60 [0,28; 46,36] 0,3306	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,63 [0,35; 19,85] 0,3551	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,23 [-0,66; 0,19] 0,2999	
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	1 (25,0)	1 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,02; 9,36] 0,6038	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,04; 6,08] 0,5990	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-0,36; 0,61] 0,6155	
Andere	N	12	11
	n (%)	1 (8,3)	1 (9,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,06; 20,01] 0,9532	
	RR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,08; 15,41] 0,9537	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,01 [-0,24; 0,22] 0,9393	

Subgruppenergebnisse: SUEs			
		Vehikel	Cenegermin
UEs von besonderem Interesse nach Geschlecht			
Männlich	N	17	22
	n (%)	0 (0,0)	2 (9,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,27 [0,19; 95,00] 0,3652	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,89 [0,20; 75,91] 0,3771	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,09 [-0,21; 0,30] 0,1338	
Weiblich	N	35	30
	n (%)	3 (8,6)	2 (6,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,12; 4,89] 0,7847	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,14; 4,35] 0,7900	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,02 [-0,11; 0,15] 0,7876	
UEs von besonderem Interesse nach Ursache NK			
Herpes-Infektionen	N	18	12
	n (%)	1 (5,6)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,02; 12,43] 0,6652	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,02; 11,16] 0,6674	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,06 [-0,05; 0,16] 0,2324	
Iatrogene NK	N	11	13
	n (%)	0 (0,0)	1 (7,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,76 [0,10; 74,78] 0,5576	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,56 [0,11; 56,87] 0,5647	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,08 [-0,22; 0,07] 0,2559	
Schädigung N. trigeminus	N	7	8
	n (%)	0 (0,0)	2 (25,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	5,77 [0,23; 143,37] 0,2887	
	RR [95 %-KI] p-Wert	4,41 [0,25; 78,06] 0,3174	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,0953	
Systemische Erkrankung	N	4	8
	n (%)	1 (25,0)	1 (12,5)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,02; 9,36] 0,6038	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,04; 6,08] 0,5990	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,13 [-0,36; 0,61] 0,6155	

Subgruppenergebnisse: SUEs			
		Vehikel	Cenegermin
Andere	N	12	11
	n (%)	1 (8,3)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 9,07] 0,5210	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,36 [0,02; 8,03] 0,5294	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,07; 0,24] 0,3221	
Studie NGF0214		N = 24	N = 23
SUEs nach Ursache NK*			
Herpes-Infektionen	N	8	11
	n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,43 [0,09; 67,57] 0,6133	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,22 [0,10; 48,02] 0,6247	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,09 [-0,26; 0,08] 0,3221	
Iatrogene NK	N	6	5
	n (%)	0 (0,0)	1 (20,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,33 [0,14; 132,32] 0,4081	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,55 [0,18; 70,67] 0,4167	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,55; 0,15] 0,2698	
Schädigung N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	1 (50,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,01; 16,80] 0,5914	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,05; 6,63] 0,6814	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [-0,19; 1,00] 0,1536	
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Andere	N	6	6
	n (%)	2 (33,3)	1 (16,7)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,40 [0,03; 6,18] 0,5222	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,50 [0,06; 4,15] 0,5325	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-0,31; 0,65] 0,5067	

Subgruppenergebnisse: SUEs			
		Vehikel	Cenegermin
UEs von besonderem Interesse nach Stadium der Erkrankung			
Stadium 2	N	18	14
	n (%)	3 (16,7)	1 (7,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,04; 4,16] 0,4339	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,05; 3,69] 0,4510	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [-0,12; 0,31] 0,3695	
Stadium 3	N	6	9
	n (%)	0 (0,0)	1 (11,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,29 [0,08; 66,02] 0,6415	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,05 [0,1; 42,96] 0,6575	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,11 [-0,32; 0,09] 0,2747	
UEs von besonderem Interesse nach Ursache NK*			
Herpes-Infektionen	N	8	11
	n (%)	0 (0,0)	1 (9,1)
	OR [95 %-KI] p-Wert	2,43 [0,09; 67,57] 0,6133	
	RR [95 %-KI] p-Wert	2,22 [0,10; 48,02] 0,6247	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,09 [-0,26; 0,08] 0,3221	
Iatrogene NK	N	6	5
	n (%)	0 (0,0)	1 (20,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	4,33 [0,14; 132,43] 0,4081	
	RR [95 %-KI] p-Wert	3,55 [0,18; 70,67] 0,4167	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,55; 0,15] 0,2698	
Schädigung N. trigeminus	N	2	1
	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
Systemische Erkrankung	N	1	0
	n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	RR [95 %-KI] p-Wert	NBB	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	NBB	

Subgruppenergebnisse: SUEs			
		Vehikel	Cenegermín
Andere	N	6	6
	n (%)	2 (33,3)	0 (0,0)
	OR [95 %-KI] p-Wert	0,14 [0,01; 3,63] 0,2403	
	RR [95 %-KI] p-Wert	0,20 [0,01; 3,41] 0,2716	
	ARR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [-0,04; 0,71] 0,0821	
p-Werte wurden mittels Z-Test ermittelt			
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, N = Gesamtanzahl der Patienten, n = Anzahl der Patienten in der Subgruppe, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, NBB = nicht berechenbar, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			
*Für einen Patienten der Vehikel-Gruppe fehlte die Information über die Ursache der NK. Dieser wurde in der Analyse nicht berücksichtigt.			
Quelle: [13]			

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt „SUEs“ zeigten keinen signifikanten Behandlungsunterschied zwischen Cenegermin und Vehikel für die Effektmaße OR und RR. Bei der Studie NGF0212 Phase II war für das Merkmal „Ursache NK“ das ARR (Iatrogene NK) signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppen Meta-Analyse: „SUEs“

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Interaktionstests der Meta-Analyse für den Endpunkt „SUEs“

Subgruppe	Punktueller Okklusion*	Alter (Baseline)	Geschlecht	Stadium der Erkrankung	Ursache NK	Abstammung [#]	Begleitmedikation
	ja vs. nein	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre	männlich vs. weiblich	Stadium 2 vs. Stadium 3	Herpes-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung N. trigeminus vs. Systemische Erkrankung vs. Andere	Weiß vs. Schwarz vs. Andere	ja vs. nein
Effektmaß							
SUEs							
OR							
Meta-Analyse	0,5057	0,7126	0,9857	0,9019	0,9938	0,9851	0,7331
RR							
Meta-Analyse	0,5147	0,6853	0,9904	0,8913	0,9835	0,9880	0,7038
UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse)							
OR							
Meta-Analyse	0,9443	0,8139	0,7559	0,9369	0,9936	0,9942	0,6928
RR							
Meta-Analyse	0,9552	0,8004	0,7303	0,9228	0,9879	0,9536	0,6761
*nur in Studie NGF0212 <i>a priori</i> definiert, [#]nur in Studie NGF0214, NK = neurotrophe Keratitis, OR = Odds Ratio, RR = relatives Risiko Beleg auf unterschiedliche Effekte in Subgruppen: p < 0,05 p-Werte wurden mit dem Q-Test berechnet Quelle: [13]							

Bezüglich der Endpunkte „SUEs“ und „UEs von besonderem Interesse“ ergab sich in der Zusammenschau der Studien für die beiden Effektmaße OR und RR für alle Subgruppenkategorien kein Beleg auf eine Effektmodifikation. Forest Plots für die einzelnen Subgruppen werden folglich nicht dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin erfolgt anhand der beiden Zulassungsstudien NGF0212 (Phase I/-II) und NGF0214. Bei den Studien handelt es sich um multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien im Parallelgruppendesign, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin (rhNGF) in den Dosierungen 10 µg/ml und 20 µg/ml im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle untersucht wurde. Die für das vorliegende Dossier relevante zulassungskonforme Dosierung war Cenegermin 20 µg/ml. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED, mittelschwere NK) oder 3 (Hornhautgeschwüre, schwere NK). Dies stellt die Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen dar. Für jeden Patienten wurden die vier Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst.

Mortalität

Die Dimension Mortalität wird über die Überlebensrate abgebildet, die im Rahmen der Sicherheitsauswertung der Studien erfasst wurde.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt über die folgenden Endpunkte

- Heilung (zwei Endpunkte)
- Visus (BCDVA, ein Endpunkt)
- Verschlechterung der Erkrankung (kombinierter Endpunkt)
- Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS

Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt über den NEI VFQ-25-Fragebogen, der die visuspezifische Lebensqualität erfasst.

Sicherheit

Eine Dokumentation der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte UEs, Therapieabbrüche aufgrund von UEs, SUEs sowie UEs von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse) sowie der okularen Verträglichkeit.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse in einer Meta-Analyse erfolgte für die folgenden Endpunkte.

- Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA-Definiton
- Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß FDA-Definition
- Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA-Definition
- Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
- Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung
- Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS
- Veränderung des NEI-VFQ-Gesamtscore
- UEs
- Therapieabbrüche aufgrund von UEs
- SUEs (inklusive UEs von besonderem Interesse)

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studien NGF0212 und NGF0214

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Einzelstudien NGF0212 und NGF0214 entsprechen der Evidenzstufe Ib der in der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) dargestellten Evidenzhierarchie. Die Qualität beider Studien ist als sehr gut anzusehen. Da grundlegende Kriterien wie Verblindung, adäquate Randomisierungsmethode und eine Sicherstellung der verdeckten Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfüllt sind, kann das Verzerrungspotential im Fall beider Studien mit niedrig bewertet werden.

In den zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevanten Endpunkten zeigte sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien, so dass Meta-Analysen der Evidenzstufe Ia berechnet werden konnten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Cenegermin (OXERVATE®) besitzt Orphan Drug-Status. Die Orphan Designation wurde am 14. Dezember 2015 vom „Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden“ der EMA ausgesprochen [5]. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für Arzneimittel mit Orphan Drug-Status der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Cenegermin erfüllt diese Bedingungen; der Zusatznutzen ist daher belegt. Es ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien, darzulegen (Anlage II.1 zu Kapitel 5 der G-BA-VerfO [14]). Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214.

Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Cenegermin nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-80 zusammengefasst.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neurotropher Keratitis Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre)	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]
NGF0212 REPARO	Clinicaltrials.gov [42] ICTRP [43] EU-CTR [44]	Studienbericht: [9] Zusatzauswertung: [13]
NGF0214	Clinicaltrials.gov [45] ICTRP [46]	Studienbericht: [10] Zusatzauswertung: [13]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Tuli, S., Schultz, G. & Downer, D. 2007. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *The ocular surface*, 5, 23-39.
4. Dompé farmaceutici S.p.A. 2017. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
5. European Medicines Agency 2016. Public summary of opinion on orphan designation - Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neurotrophic keratitis.
6. European Medicines Agency 2017. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.
8. 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 06.11.2017].
9. Dompé 2016. Studienbericht NGF0212.
10. Dompé 2016. Studienbericht NGF0214.
11. European Medicines Agency 2017. European Public Assessment Report.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. *Allgemeine Methoden. Version 5* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
13. Dompé 2017. Zusätzliche Analysen gemäß den Anforderungen für eine Nutzenbewertung durch den G-BA
14. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Anlage II.1 zu Kapitel 5 der G-BA-(VerfO) - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
15. Europäische Union 2004. Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004.
16. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz 2014. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).

17. Seitz, B., Grüterich, M., Cursiefen, C. & Kruse, F. 2005. Konservative und chirurgische Therapie der neurotrophen Keratopathie. *Der Ophthalmologe*, 102, 15-26.
18. 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.
19. 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.
20. Kim, J. 2000. The use of vital dyes in corneal disease. *Current opinion in ophthalmology*, 11, 241-7.
21. Campbell, F. W. & Boyd, T. A. 1950. The use of sodium fluorescein in assessing the rate of healing in corneal ulcers. *The British journal of ophthalmology*, 34, 545-9.
22. Bron, A. J., Argueso, P., Irkeç, M. & Bright, F. V. 2015. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations. *Progress in retinal and eye research*, 44, 36-61.
23. 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.
24. Nichols, J. J. & Sinnott, L. T. 2011. Tear film, contact lens, and patient factors associated with corneal staining. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52, 1127-37.
25. Schwallie, J. D., McKenney, C. D., Long, W. D., Jr. & McNeil, A. 1997. Corneal staining patterns in normal non-contact lens wearers. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 74, 92-8.
26. Dompé 2017. NGF0214 CSR Addendum Version 1, Final 02-Feb-2017.
27. Dompé 2016. Studies NGF0212 and NGF0214 Report: Overview of an Additional Efficacy Endpoint.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-096 Cenegermin zur Behandlung der neurotrophen Keratopathie.
29. Csaky, K. G., Richman, E. A. & Ferris, F. L., 3rd 2008. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49, 479-89.
30. European Medicines Agency 2012. EU Regulatory Workshop – Ophthalmology – Summary and Report.
31. Moseley, J. 2011. Visual Function Endpoints The Regulatory Perspective.

32. EuroQol Group 2010. EQ-5D-5L Gesundheitsfragebogen Deutsche Version für Deutschland.
33. European Medicines Agency 2005. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of healthrelated quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products.
34. Mangione, C. M., Lee, P. P., Gutierrez, P. R., Spritzer, K., Berry, S. & Hays, R. D. 2001. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 119, 1050-8.
35. National Eye Institute 2000. National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire - 25 (VFQ-25) Version 2000.
36. Dompé 2012. Visuelle Analogskala Version 2000 – Studienbvorlage Deutsch – Version 4 – 29. Oktober 2012.
37. Deeks, J., Higgins, J. & Altman, D. 2011. Chapter 9–Analysing Data and Undertaking Meta-analyses: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1. 0 [updated March 2011]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version*, 5.
38. Lange, S., Kaiser, T., Beatrice-Schüler, Y., Skipka, G., Vervölgyi, V. & Wieseler, B. 2010. IQWiG im Dialog 2010: Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung
39. European Medicines Agency 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials.
40. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen.
41. Semeraro, F., Forbice, E., Romano, V., Angi, M., Romano, M. R., Filippelli, M. E., Di Iorio, R. & Costagliola, C. 2014. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica*, 231, 191-7.
42. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. REPARO: Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756456>.
43. ICTRP Registereintrag 2012. REPARO Study full title: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of neurotrophic keratitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002527-15.
44. EU-CTR Registereintrag 2012-002527-15 2012. REPARO: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10

µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of neurotrophic keratitis.

45. clinicaltrials.gov Registereintrag 2015. Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227147>.
46. ICTRP-Registereintrag 2014. Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis (NCT02227147). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227147>.
47. Mangione, C. 2000. Version 2000: The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (VFQ-25). *Los Angeles, CA, UCLA*.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	27.09.2017	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Cenegermin	0
#2	Oxervate	0
#3	rhNGF	72
#4	"recombinant human nerve growth factor"	79
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	105
#6	Keratitis[Mesh]	19358
#7	Keratitis[tiab] OR keratopath*[tiab]	15891
#8	corneal[Title/Abstract] AND ((epithelial[Title/Abstract] AND defect*[Title/Abstract]) OR ulcer*[Title/Abstract])	5766
#9	"Keratitis neuroparalytica"[tiab] OR "Keratitis neuro-paralytica" [tiab]	10
#10	"Neurotrophic Keratitis" [tiab]	111
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	28105
#12	#5 AND #11	1

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	27.09.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Cenegermin:ti,ab or oxervate:ti,ab	0
#2	rhNGF:ti,ab	9
#3	"recombinant human nerve growth factor":ti,ab	10
#4	#1 or #2 or #3	12
#5	Trials	11

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier EMBASE Advances Search	
Datum der Suche	09.10.2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Cenegermin	2
#2	Oxervate	2
#3	rhNGF	82
#4	"recombinant human nerve growth factor"	347
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	384
#6	Keratitis	22432
#7	keratitis.ti,ab OR keratopath*.ti,ab	4107
#8	corneal:ti,ab AND (epithelial:ti,ab AND defect*:ti,ab OR ulcer*:ti,ab)	6739
#9	keratitis AND neuroparalytica:ti,ab OR 'keratitis neuro-paralytica':ti,ab	14
#10	"Neurotrophic Keratitis":ti,ab	122
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	29832
#12	#5 AND #11	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Cenegermin OR Oxervate OR rhNGF
Treffer	10

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Cenegermin OR Oxervate OR rhNGF
Treffer	18 Treffer für 10 Studien

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Cenegermin OR Oxervate OR rhNGF
Treffer	3

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	27.09.2017
Suchstrategie	Cenegermin OR Oxervate OR rhNGF
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
Clinicaltrials.gov				
1	NCT00000842	A Phase II, Double-Blind Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Treatment of HIV-Associated Sensory Neuropathy	1999	E1
2	NCT01744704	Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of rhNGF Eye Drops in Healthy Volunteers (NGF0112)	2012	E1
3	NCT01756456	Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. (REPARO) Purpose	2012	eingeschlossen
4	NCT02101281	Safety and Efficacy of rhNGF Eye Drops at Different Doses in Patients With Dry Eye	2014	E5
5	NCT02110225	A Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Potential Efficacy of rhNGF in Patients With Retinitis Pigmentosa (RP) (Lumos)	2014	E1
6	NCT02227147	Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis	2014	eingeschlossen
7	NCT02609165	Nerve Growth Factor Eye Drops Treatment in Patients With Retinitis Pigmentosa and Cystoid Macular Edema (NEMO)	2015	E1
8	NCT02855450	Study to Evaluate Safety and Efficacy of rhNGF Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients With Glaucoma (NGF-Glaucoma)	2016	E1
9	NCT03019627	An 8-week Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Human Nerve Growth Factor (rhNGF) Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients With Dry Eye	2017	E1
10	NCT03035864	A 8 Weeks Study With 4 Weeks of Follow-up to Evaluate Preliminary Efficacy and Safety of Recombinant Human Nerve Growth Factor Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients After Cataract and Refractive Surgery	2017	E1

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
ICTRP				
1	NCT03019627	An 8-week Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Human Nerve Growth Factor (rhNGF) Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients With Dry Eye	2017	E1
2	2012-002527-15-GB	REPARO Study full title: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of neurotrophic keratitis	2012	eingeschlossen
3	2013-004271-12-AT	An open-label study evaluating safety and efficacy of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) eye drops at different doses in patients with Dry Eye	2013	E1
4	2014-000385-22-IT	Nerve Growth Factor eye drops as a novel treatment for patients with Retinitis Pigmentosa.	2014	E1
5	NCT01744704	Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of rhNGF Eye Drops in Healthy Volunteers NGF0112	2012	E1
6	NCT02110225	A Dose Ranging Study to Evaluate the Safety and Potential Efficacy of rhNGF in Patients With Retinitis Pigmentosa (RP) Lumos	2014	
7	NCT02227147	Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis	2014	eingeschlossen
8	NCT02609165	Nerve Growth Factor Eye Drops Treatment in Patients With Retinitis Pigmentosa and Cystoid Macular Edema NEMO	2015	E1
9	NCT02855450	Study to Evaluate Safety and Efficacy of rhNGF Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients With Glaucoma NGF-Glaucoma	2016	E1
10	NCT03035864	A 8 Weeks Study With 4 Weeks of Follow-up to Evaluate Preliminary Efficacy and Safety of Recombinant Human Nerve Growth Factor Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients After Cataract and Refractive Surgery	2017	E1
EU-CTR				
1	2012-002527-15	Study Brand Name : REPARO Study full title: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of	2012	eingeschlossen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Einschlusskriterium nicht erfüllt
		neurotrophic keratitis		
2	2013-004271-12	An open-label study evaluating safety and efficacy of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) eye drops at different doses in patients with Dry Eye	2013	E1
3	2014-000385-22	Nerve Growth Factor eye drops as a novel treatment for vision loss in patients with Retinitis Pigmentosa: from preclinical to clinical Phase II trial	2014	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91. inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NGF0212

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<i>Primäres Studienziel</i> Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Cenegermin-Augentropfen (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor) in den beiden Dosierungen 10 µg/ml und 20 µg/ml im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle bezüglich der vollständigen Heilung der Neurotrophen Keratitis (NK) im Stadium 2 (persistierender epithelialer Defekt [PED]) und 3 (Hornhautgeschwüre) in erwachsenen Patienten. Die Heilung wurde anhand von Fotografien der fluoresceingefärbten Hornhaut durch ein zentrales Reading Center beurteilt. Das Hauptziel der Phase I war die Erhebung von Daten zur Sicherheit. Es wurden keine statistischen Analysen durchgeführt. Das Hauptziel der Phase II war die Erhebung von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit. <i>Sekundäre Studienziele</i> • Vollständige Heilung evaluiert durch den Prüfarzt anhand von Fotografien der fluoresceingefärbten Hornhaut • Dauer der durch das zentrale Reading Center evaluierten vollständigen Heilung • Verbesserung der Sehschärfe • Verbesserung der Hornhaut-Sensibilität • Anteil an Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing, definiert als Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala <i>Statistische Hypothese</i> H₀: Es besteht keine Assoziation zwischen der Behandlung mit Cenegermin und einer Heilung.
Methoden		
3	Studiendesign	Multinationale, multizentrische, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, doppelblinde Phase I/II-Studie im Parallelgruppendesign.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie umfasste ein Phase-I- und ein Phase-II-Segment. Das Phase-I-Segment bestand aus zwei Kohorten, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit von Cenegermin in zwei unterschiedlichen Dosierungen sequenziell untersucht wurde. <i>Kohorte 1</i> 10 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle, die Patienten waren im Verhältnis 7:2 randomisiert. <i>Kohorte 2</i> 20 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten waren im Verhältnis 7:2 randomisiert. Das Phase-II-Segment war eine dreiarmlige Studie, in der die Patienten im Verhältnis 1:1:1 (10 µg/ml Cenegermin, 20 µg/ml Cenegermin und Vehikel-Kontrolle) randomisiert wurden. Das Phase-I- und das Phase-II-Segment der Studie umfassten eine kontrollierte Behandlungsperiode (RCT), eine unkontrollierte Behandlungsperiode sowie eine Follow-up-Periode von 48 Wochen (mit Studienbesuchen in Woche 12, 20, 32, 44 und 56). • In der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode erhielten die Patienten gemäß ihrer Randomisierung den Wirkstoff oder die Vehikel-Kontrolle. In Phase I und in Phase II fanden nach dem Besuch zu Baseline (Randomisierung, Tag 0) wöchentliche Studienbesuche statt. In der Phase I gab es drei zusätzliche Studienbesuche an den Tagen 1, 2 und 55. • In der 8-wöchigen unkontrollierten Behandlungsperiode (Woche 9 – 16) erhielten Patienten aus der Vehikel-Gruppe der kontrollierten Behandlungsperiode, die keine vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre aufwiesen, den Wirkstoff Cenegermin. Die Studienbesuche erfolgten wöchentlich.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen Das ursprüngliche Studienprotokoll Version 1.0 vom 19.07.2012 wurde insgesamt viermal geändert. <i>Protokolländerung Nr. 1 vom 08.11.2012</i> • Änderungen des Studientitels • Änderung der Studienpopulation ○ Entfernung des Einschlusskriteriums Nr. 7 ○ Ergänzung des Ausschlusskriteriums Nr. 1 • Deutlichere Spezifizierung, dass zusätzliche Sicherheitsinformationen innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben wurden • Klärung der Definition des Endpunkts Verschlechterung (von Zunahme der Läsionstiefe ≥ 1 mm zu Zunahme der Läsionstiefe als Progression bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation) • Hinzufügen der exploratorischen Effizienzvariablen • Ergänzung: bei allen Studienbesuchen wurde der Grad der Hornhaut-Fluoresceinfärbung mit Hilfe der modifizierten Oxford-Skala ermittelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Protokolländerung Nr. 2 vom 16.10.2013</i> • Genehmigung für einen zusätzlichen Behandlungsverlauf mit Cenegermin-Augentropfen für Patienten mit einem Rezidiv des PED oder Hornhautgeschwüre im Anschluss an die 8-wöchige Behandlung mit der Studienmedikation • Ausweitung der Zugangskriterien für die Sehschärfe (BCDVA [Best Corrected Distance Visual Acuity]) • Genehmigung für die Behandlung mit konservierungsmittelfreien antiviralen Augentropfen für Patienten mit einem unmittelbaren Risiko für eine Verschlechterung des PED oder der Hornhautgeschwüre während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode, nach Einschätzung des Prüfarztes • Berücksichtigung der organisatorischen Veränderungen des Sponsors in Bezug auf den Hauptansprechpartner für die Pharmakovigilanz und in Bezug auf das Labor, das für die Analyse der Pharmakokinetik verantwortlich war <i>Protokolländerung Nr.3 vom 02.03.2015</i> • Veränderung der Beurteilung der primären Endpunktvariablen: Evaluation durch das zentrale Reading Center (CORIC, Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinik Köln) anstelle der Auswertung durch den Prüfarzt. Infolgedessen wurde der Endpunkt „vollständige Heilung durch den Prüfarzt in Woche 4“ als sekundäre Variable definiert und die Bewertung der vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre in den Wochen 6 und 8 durch das Reading Center von einer explorativen Variable zu einer sekundären Variable umdefiniert. Diese Änderung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel im Rahmen eines Beratungsgesprächs im November 2014 diskutiert und befürwortet. • Auswertung des primären Endpunkts mittels der Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode bei der vorher keine Imputation erfolgt ist • Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte der kontrollierten Behandlungsperiode „Anteil an Patienten, die ein vollständiges Hornhaut-Clearing aufweisen“ (Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala) in den Wochen 4, 6 und 8 wurden zu explorativen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirksamkeitsvariablen umdefiniert • Zusätzliche Klärung über Daten, die im Studienbericht und in einem Addendum hierzu berichtet werden sollen. Die Datenbank wurde geschlossen und die Studie beendet, nachdem der letzte Patient 12 Wochen nachbeobachtet wurde. Nach Datenbankschluss setzten die Patienten jedoch mit den planmäßigen Studienbesuchen für den Rest der Follow-up-Periode fort und die Langzeitdaten zu Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einem Addendum zu dem finalen CSR beschrieben. • Zusätzliche Erläuterung, dass die Ergebnisse für Patienten, die während des Phase-I-Segments der Studie eingeschlossen wurden, getrennt von den Ergebnissen für Patienten, die während des Phase-II-Segments der Studie eingeschlossen wurden, analysiert worden sind • Ergänzung von Regeln für den Umgang mit fehlenden Daten und einer Spezifizierung von Sensitivitätsanalysen • Aufgrund von organisatorischen Änderungen des Sponsors wurden Ergänzungen hinzugefügt, in Bezug auf: ○ Änderung des Namens des Sponsors von Dompé s.p.a. zu Dompé farmaceutici s.p.a. ○ Änderung der Hauptansprechpartner bezüglich der Pharmakovigilanz ○ Änderung des medizinischen Sachverständigen ○ Einbeziehung eines klinischen Entwicklungsspezialisten • Administrative Veränderungen <i>Protokolländerung Nr.4 vom 31.07.2015</i> Keine wesentlichen Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 2. Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) eines Auges 3. PED oder Hornhautgeschwüre seit mind. 2 Wochen, refraktär gegen eine oder mehrere konservative nicht chirurgische Behandlungen (z. B. konservierungsfreie künstliche Tränen, Gele oder Salben; Absetzen konservierungsmittelhaltiger Augentropfen und von Medikationen, die die Hornhautsensibilität herabsetzen; therapeutische Kontaktlinsen) 4. Herabgesetzte Hornhautsensibilität (≤ 4 cm auf dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer) innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des PED oder der Hornhautgeschwüre sowie außerhalb der geschädigten Bereiche in mind. einem Quadranten 5. Bestkorrigierter Fernvisus (BCDVA) ≤ 75 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben ($\geq 0,2$ Logarithm of the Minimum Angle of Resolution [LogMAR], $\leq 20/32$ Snellen oder $\leq 0,625$ Dezimalbruch) 6. Keine objektive klinische Verbesserung des PED oder der Hornhautgeschwüre innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss 7. Patienten, die die Einverständniserklärung verstanden und unterzeichnet abgegeben hatten 8. Patienten müssen die Bereitschaft und Fähigkeit besitzen, sich studienkonform zu verhalten 9. Patienten müssen über eine nationale Krankenversicherung (falls zutreffend) verfügen Ausschlusskriterien: 1. Patienten mit einer NK im Stadium 2 oder 3 beider Augen 2. Aktive okulare Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch oder protozoal) oder aktive okulare Entzündungen im betroffenen Auge 3. Andere Augenerkrankungen, die eine topische Therapie während der Behandlungsperiode der Studie erfordern. Keine andere(n) topische(n) Therapie(n) des betroffenen Auges während der Behandlungsperiode der Studie als die laut Studienprotokoll erlaubte Studienmedikation 4. Patienten mit schweren Einschränkungen der Sehkraft (z. B. BCDVA < 35 ETDRS-Buchstaben, $> + 1,0$ LogMAR, $< 20/200$ Snellen oder $< 0,1$ Dezimalbruch) mit keinem Verbesserungspotenzial nach Meinung des Prüfarztes 5. Schirmer-Test ohne Anästhesie ≤ 3 mm/5 min 6. Patienten mit schwerer Blepharitis und/oder Meibomdrüsen-Erkrankungen 7. Jegliche ophthalmochirurgische Eingriffe (einschließlich Laser- oder refraktäre chirurgische Verfahren) innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss in der medizinischen Vorgeschichte (Ausnahme: der Eingriff ist Ursache der NK). Während der Behandlungsperiode der Studie war eine Augen-OP nicht erlaubt, ophthalmochirurgische Eingriffe wurden während der Follow-up-Periode nicht geplant. 8. Vorherige chirurgische Verfahren zur NK-Behandlung (Tarsorrhaphie, Bindehautdeckung etc.) mit Ausnahme der Amnionmembran-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Transplantation. Erlaubter Einschluss von Patienten mit einer vorherigen Amnionmembran-Transplantation 2 Wochen nach dessen Entfernung im Bereich des PED oder Hornhautgeschwüre sowie 6 Wochen nach der Transplantation. Einschluss von Patienten mit Botox-Injektionen für die Induktion einer Blepharoptosis, wenn die letzte Injektion mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss erfolgte 9. Verwendung therapeutischer Kontaktlinsen oder das Tragen von Kontaktlinsen für die refraktäre Korrektur im betroffenen Auge während der Behandlungsperiode der Studie. 10. Erwarteter Bedarf einer punktuellen Okklusion während der Behandlungsperiode der Studie. Einschluss von Patienten mit vorhandenen punktuellen Okklusionen oder mit Tränenwegsverschlüssen vor der Studie, wenn diese während der Studie erhalten blieben 11. Vorliegen eines Hornhautgeschwürs, welches das hintere Drittel des kornealen Stromas involviert, einer Hornhauteinschmelzung oder Perforation der Kornea 12. Bestehen oder Vorgeschichte von Augen- oder systemischen Erkrankungen oder Bedingungen, die die Wirksamkeit der Studienbehandlung oder deren Evaluation behindern könnten, mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren können oder die vom Prüfarzt als inkompatibel zum Studienbesuchsplan oder der Studiendurchführung eingestuft werden (z. B. progressive oder degenerative Zustände von Kornea oder Retina, Uveitis, Sehnervenentzündung, schlecht kontrollierter Diabetes, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, neoplastische Erkrankungen) 13. Jede Notwendigkeit für eine oder angedachte Veränderung der Dosis einer systemischen Medikation, die die Funktion des Nervus Trigemini beeinträchtigt (z. B. Neuroleptika, Antipsychotika, Antihistaminika). Diese Medikation war erlaubt, sofern sie mehr als 30 Tage vor Studieneinschluss eingeleitet und über den Studienverlauf hinweg kontinuierlich beibehalten wurde. 14. Hypersensitivität gegenüber einer der Komponenten der Studienmedikation oder des Studienverfahrens (z. B. Fluorescein) 15. Vorgeschichte von Arzneimittel- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit 16. Gebrauch jeglicher in der klinischen Prüfung befindlichen Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		17. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur gleichen Zeit 18. Frauen im gebärfähigen Alter (die nicht seit mind. 1 Jahr postmenopausal oder sterilisiert waren) a) Schwangere b) Vorliegen eines positiven Urinschwangerschaftstests bei Randomisierung c) Absicht einer Schwangerschaft während der Behandlungsperiode der Studie d) Stillende Frauen e) Frauen, die nicht bereit waren, angemessene Verhütungsmethoden im Verlauf der Studie zu nutzen, wie z. B. die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva – oral, implantiert, transdermal, injiziert und/oder mechanische Barrieren – Spermizide in Verbindung mit Barrieren wie Kondom, Diaphragma, oder Intrauterinsystem seit mind. 30 Tagen vor dem Screening, während des gesamten Studienverlaufs und 30 Tage nach der Behandlungsperiode der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie Diese Studie wurde in 39 Zentren in 9 Ländern in Europa durchgeführt, von denen 6 Länder (32 Zentren) die Patienten rekrutiert haben.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten ihre Studienmedikation zur Selbstanwendung zu jedem Studienbesuch in jeweils einer Wochenpackung mit einem Dosierungsplan. Alle Studienteilnehmer nahmen sowohl in der randomisierten, kontrollierten Behandlungsperiode als auch in der unkontrollierten Behandlungsperiode jeweils 6 x täglich in einem Intervall von 2 Stunden 1 Tropfen (35 µl) der Studienmedikation in den Bindehautsack des betroffenen Auges. Der Zeitpunkt der Instillation wurde auf die Schlafgewohnheiten des Patienten angepasst.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre nach 4 Wochen, ermittelt durch ein zentrales Reading Center anhand von Fotografien einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut basierend auf der European Medicines Agency (EMA)-Definition für Heilung (PED/Hornhautgeschwüre < 0,5 mm). Sekundäre Endpunkte Anteil an Patienten, mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre nach 4 Wochen, ermittelt durch den Prüfarzt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Hilfe einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut • Anteil der Patienten, mit einer vollständigen Heilung des PED- oder Hornhautgeschwüre nach 6 und 8 Wochen, ermittelt durch das Reading-Center und dem Prüfarzt • Anteil an Patienten mit einem vollständigen Hornhaut-Clearing (definiert als Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala) nach 4, 6 und 8 Wochen • Mittlere Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) vom Ausgangswert zu Woche 8 • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der BCDVA um ≥ 15 Buchstaben nach 4, 6 und 8 Wochen • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Hornhautsensibilität, gemessen mit Hilfe des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers nach 4, 6 und 8 Wochen • Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung (aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion) nach 4, 6 und 8 Wochen • Zeit bis zum Beginn der Verschlechterung bis zur Woche 8 • Globale Evaluation der Wirksamkeit durch den Prüfarzt nach 4 und 8 Wochen Sekundäre Endpunkte der Follow-up-Periode • Anteil an Patienten, mit einer anhaltenden Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre (d. h. kein Wiederauftreten des PED und/oder Hornhautgeschwüre) in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 • Mittlere Veränderung der BCDVA bei Patienten, mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre und einer Verbesserung der BCDVA um ≥ 15 Buchstaben in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre und einer Verbesserung oder keiner Veränderung der Hornhautsensibilität, welche in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		weitere Verbesserung oder keine Veränderung zeigten • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED- oder der Hornhautgeschwüre ohne Rezidiv eines PED oder der Hornhautgeschwüre in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 • Zeit bis zum Rezidiv eines PED oder Hornhautgeschwüre, vom Prüfarzt registriert Explorative Wirksamkeitsendpunkte • Anteil an Patienten mit einem anhaltenden vollständigen Hornhaut-Clearing (definiert als Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala) in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 • Zeit bis zum vollständigen Hornhaut-Clearing • Zeit bis zum Einsetzen der Heilung (definiert als > 20%ige Reduktion des größten Durchmessers der Läsion) und Zeit bis zur Heilung eines PED oder der Hornhautgeschwüre, erhoben durch den Prüfarzt • Schirmer-Test ohne Anästhesie, Veränderung von Baseline nach Woche 4 und 8 • Konfokalmikroskopie, Veränderung von Baseline zu Woche 8 • Osmolarität der Tränenflüssigkeit, Veränderung von Baseline zu Woche 8 • Veränderung im National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25 (NEI VFQ) und EuroQol 5D (EQ-5D) von Baseline zu Woche 8 • Vergleich der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse in Patienten mit und ohne punktuelle Okklusion von Baseline bis zu Woche 8 Sicherheit • Primärer Sicherheitsendpunkt in dieser Studie war die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs) • Visuelle Analogskala (VAS) für okuläre Verträglichkeit Erfassung durch den Patienten über eine VAS-Skala von 0 bis 100 mm (0 = keine Symptome, 100 = schlimmste vorstellbare Empfindung) von Woche 1 bis 8. Dargestellt wurden sowohl die Subskalen-Einzelscores als auch der Gesamt-Score. • Augeninnendruck in mmHg • Augenhintergrunduntersuchung (erweiterte Pupillen-Ophthalmoskopie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vitalzeichen (systolischer und diastolischer Blutdruck, Puls) • Hämatologie und klinische Chemie • Anti-rhNGF-Antikörper • Elektroretinographie (ERG) an ausgewählten Zentren; es konnten aufgrund unzureichender Daten keine Ergebnisse im Zusammenhang mit ERG gewonnen werden Pharmakokinetik (PK) <u>Phase I:</u> PK-Profil von Tag 1 bis zum Ende der kontrollierten Behandlungsperiode <u>Phase II:</u> PK-Profil zu ausgewählten Zeitpunkten von Tag 0 bis zum Ende der kontrollierten Behandlungsperiode für die ersten 50 Patienten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Einführung einer zusätzlichen Definition für den Endpunkt vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre gemäß der Food and Drug Administration (FDA). Nach dieser Definition liegt eine vollständige Heilung vor, wenn innerhalb der ursprünglichen Läsion (PED oder Hornhautgeschwüre) keine Fluoresceinfärbung mehr vorhanden ist und in der benachbarten Hornhautregion keine persistenten Färbungen vorhanden sind. Der Endpunkt wurde <i>post hoc</i> analysiert und über das zentrale Reading Center evaluiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre (bestimmt über das zentrale Reading Center anhand von Fotografien der fluoresceingefärbten Hornhaut) unter Cenegermin-Augentropfen nach 4-wöchiger Behandlung 60 % betragen würde im Vergleich zu 30 % unter der Vehikel-Kontrolle. Um eine solche Differenz mit einer Power von 80 % nachweisen zu können, wurden für das Phase-II-Segment der Studie 141 auswertbare Patienten benötigt (Chi²-Test und Korrektur des α-Wahrscheinlichkeitsniveaus für Multiplizität nach Pocock). Unter der Annahme einer Abbruchrate von 10 bis 20 % mussten mindestens 156 Patienten in der Phase II der Studie randomisiert werden. 18 Patienten (9 in jeder Kohorte) wurden für das Phase-I-Segment der Studie eingeplant. Diese Stichprobengröße wurde als ausreichend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		angesehen, um die Sicherheitsdaten zu bewerten und mit der Phase II der Studie fortzufahren. Zusammenfassend wurden geplant, insgesamt mindestens 174 Patienten in der Studie zu randomisieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Studie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. Es erfolgte ein Datenbankschluss, nachdem der letzte Phase-II-Patient die 12 Wochen Follow-up-Periode abgeschlossen hatte (Studienbesuch Woche 20). Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Phase-I-Patienten die gesamte Follow-up-Periode abgeschlossen. Phase-II-Patienten, die sich ab diesem Zeitpunkt noch in der Follow-up-Periode befanden wurden für die restliche Zeit weiterhin in unverblindeter Form evaluiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Das genannte Randomisierungssystem wurde durch einen unabhängigen Dienstleister bereitgestellt (Inventive). Bei Studieneintritt wurden den Patienten die Zufallszahlen in der entsprechenden numerischen Sequenz durch das IWRS zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Phase-I-Segment der Studie bestand aus 2 Kohorten: <i>Kohorte 1</i> Die ersten 9 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten wurden für die 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode (RCT) im Verhältnis 7:2 in die 10 µg/ml Cenegermin-Gruppe und die Vehikel-Gruppe randomisiert. <i>Kohorte 2</i> Nach Eintritt in Kohorte 1 wurde während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) eine zweite Gruppe von 9 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten im Verhältnis 7:2 in die 20 µg/ml Cenegermin-Gruppe und die Vehikel-Gruppe randomisiert. In beiden Kohorten wurden den Patienten durch das IWRS die Zufallszahlen bei Studieneintritt in der entsprechenden numerischen Sequenz zugewiesen. In beiden Kohorten beinhaltete das Baseline-Randomisierungsschema eine zweite Zuteilung für ein Behandlungsregime mit Cenegermin für Patienten aus der Vehikel-Gruppe, die nach der 8-wöchigen Therapie keine Heilung aufwiesen bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für geheilte Patienten, die im Follow-up ein Rezidiv aufwiesen. Kein Patient des Phase-I-Segments wurde in die 8-wöchige unkontrollierte Behandlungsperiode randomisiert. Im Phase-II-Segment der Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Gruppen Cenegermin 10 µg/ml, Cenegermin 20 µg/ml und Vehikel-Kontrolle randomisiert. Den Patienten wurden bei Studieneintritt durch das IWRS die Zufallszahlen in der entsprechenden numerischen Sequenz zugewiesen. Das Baseline-Randomisierungsschema beinhaltete eine zweite Zuteilung für ein Behandlungsregime mit Cenegermin für Patienten aus der Vehikel-Gruppe, die nach der 8-wöchigen Therapie keine Heilung aufwiesen bzw. für geheilte Patienten, die im Follow-up ein Rezidiv aufwiesen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studienbehandlungen wurden in identischen Boxen geliefert und die klinische Kennzeichnung des Testprodukts wurde auf eine Weise durchgeführt, welche die Maskierung der Studienmedikation sicherstellt. Ein Abriss-Etikett von der Kit-Box mit der Kit-Nummer wurde in dem Logbuch der Arzneimitteldosierung (investigational product dispensing log) dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IWRS. Die Kit-Nummern wurden von einem Mitglied der CRO-SAS-Programmiergruppe erzeugt, dass nicht an der Durchführung der Studie beteiligt war. Jede Kit-Nummer wurde zufällig mit einer Behandlungsgruppe assoziiert. Patienten wurden in numerischer Reihenfolge behandelt; eine vom Prüfarzt benannte Person des Studienpersonals dokumentierte die Chargennummer und die Kit-Nummer in dem Logbuch der Arzneimitteldosierung (investigational product dispensing log).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Während der 8-wöchigen randomisierten, doppelt verblindeten und kontrollierten Behandlungsperiode wurden a) der Patient, b) der Prüfarzt und das klinische Forschungspersonal des Sponsors sowie c) alle anderen Mitarbeiter, die an den Studienbeurteilungen beteiligt waren für die Studienbehandlung verblindet. Obwohl in der 48-/56-wöchigen Follow-up-Periode nur eine Behandlung mit Cenegermin erfolgte (für Patienten ohne Heilung aus der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode), wurde die verwendete Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und der Zeitraum während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode dem Sponsor, den Patienten, dem Prüfarzt und dem Personal vor Ort nicht bekannt gemacht. Der Prüfarzt und die Mitarbeiter sollten alle Bewertungen des Patienten ohne Kenntnis der Identität und der Behandlung durchführen, bis die Studie für die endgültige statistische Analyse (Datenbankschluss) entblindet wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Cenegermin- (beide Dosierungen) und die Vehikel-Ampullen waren identisch im Aussehen und der Inhalt war nicht zu unterscheiden. Die Mitarbeiter des Sponsors, des Dienstleisters und die Biostatistiker, die direkt an der Analyse der Studienergebnisse beteiligt waren, blieben während der Studie für die Behandlungen verblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensets für die Analyse <i>ITT-Population</i> Die Intention-to-Treat (ITT) Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, unabhängig davon, wann sie die Studie verlassen haben. Die ITT-Population wurde verwendet, um alle Wirksamkeitsanalysen, einschließlich des primären Wirksamkeitsendpunkts, darzustellen. Die Patienten wurden nach der Behandlung, auf die sie randomisiert wurden, zusammengefasst. <i>Sicherheitspopulation</i> Die Sicherheitspopulation umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Sicherheitspopulation wurde verwendet, um alle Sicherheitsendpunkte darzustellen. Für den Fall, dass ein Patient eine falsche Behandlung erhalten hat, wurde dieser nach der randomisierten Behandlungszuteilung für diesen Studienzeitraum kategorisiert. Primäres Zielkriterium Die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Cenegermin-Augentropfen im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle bezüglich der vollständigen Heilung eines PED oder der Hornhautgeschwüre erfolgte nach 4-wöchiger Therapie anhand von klinischen Bildern der fluoresceingefärbten Hornhaut, evaluiert durch ein zentrales Reading Center. Eine vollständige Heilung war definiert als größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung < 0,5 mm. Es gab zwei geplante Primäranalysen: 1. 10 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. 20 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle. Zusätzlich wurden die beiden Cenegermin-Dosierungen in einer explorativen Analyse miteinander verglichen. Die Daten des Phase-I-Segments wurden nur deskriptiv analysiert. Für das Phase-II-Segment erfolgten alle Vergleiche der Behandlungsgruppen mit einem 2 x 2 Chi²-Test basierend auf der Null-Hypothese (keine Assoziation zwischen Behandlung und Heilung). Fehlende Daten zu Woche 4 wurden mit der LOCF-Methode imputiert. Eine Analyse der beobachteten Fälle wurde ebenfalls durchgeführt. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Es gab zwei geplante Sensitivitätsanalysen der Phase-II-Daten für den primären Wirksamkeitsendpunkt. 1. Eine vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre wurde auf der Grundlage fehlender Daten neu definiert. Die Patienten wurden bei fehlenden Daten, ungeachtet der Gründe, als nicht vollständig geheilt registriert (d. h. Patienten wurden als Misserfolge behandelt). Die Behandlungsvergleiche wurden mit Hilfe des Chi²-Tests auf Basis der neu definierten Variablen wiederholt. 2. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde unter Verwendung mehrerer Imputationsmethoden für fehlende Daten mittels der SAS-Verfahren MI und MIANALYZE analysiert. Patienten mit fehlenden Daten erhielten Messwerte, die durch die Regressionsmethode in PROC MI geschätzt wurden. Es wurden 5 Imputationen durchgeführt. Die beschriebenen Behandlungsvergleiche wurden an jedem der 5 abgeschlossenen Datensätze wiederholt und die resultierenden Behandlungsdifferenzen und entsprechenden Standardfehler wurden in PROC MIANALYZE verwendet, um die inferentiellen Schätzungen der Behandlungsdifferenzen, Standardfehler und 97,06 %-Konfidenzintervalle zu erhalten. Sekundäre Zielkriterien Aufgrund der Art des Studiendesigns wurde die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte für die Phase II der Studie in 2 Perioden aufgeteilt: • 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode (RCT), • 12-wöchige Follow-up-Periode (bis Woche 20). Für die Zielkriterien „vollständige Heilung in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 6 und 8“ wurden fehlende Post-Baselinewerte nur für die Analyse in Woche 8 mit der LOCF-Methodik imputiert. Eine Analyse der beobachteten Fälle ohne Angabe fehlender Daten wurde ebenfalls durchgeführt. Explorative Analysen Alle Vergleiche zwischen den beiden Cenegermin-Behandlungsgruppen 10 µg/ml und 20 µg/ml wurden explorativ analysiert. Die Analyse der Daten aus der Follow-up-Periode berücksichtigt nur Patienten, die in der Woche 8 bzw. 16 eine vollständige Heilung aufwiesen. Sicherheit Für die Sicherheitsdaten wurde die Safety-Population ausgewertet. Die Sicherheitsendpunkte wurden in die kontrollierte Behandlungsperiode (RCT), die unkontrollierte Behandlungsperiode und die Follow-up-Periode unterteilt und im Studienbericht für jede Studienperiode separat dargestellt. Der VAS-Score zur Erfassung der okularen Verträglichkeit wurde mit einem gemischten ANCOVA-(Analysis of Covariance) Modell basierend auf wiederholte Messungen (MMRM [Mixed Effect Model Repeat Measurement]) analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Adjustierte Analysen Obwohl für diese Studie keine formalen Adjustierungen für Multiplizität benötigt werden, erfolgte eine Korrektur des Signifikanzniveaus des Chi²-Tests für Multiplizität nach der Pocock-Methode. Das adjustierte zweiseitige α-Signifikanzniveau für den statistischen Test war 0,0294. Subgruppen <i>A priori definierte Subgruppen</i> • Patienten mit einer punktuellen Okklusion • Patienten ohne eine punktuelle Okklusion Chi²-Analysen der Behandlungsgruppen-Vergleiche für die Zielkriterien vollständige Heilung nach 4 und nach 8 Wochen. <i>Post hoc Analysen</i> Folgende 3 <i>post hoc</i> Behandlungsvergleiche wurden für Daten der primären und sekundären Zielvariable („vollständige Heilung nach 4 und 8 Wochen“) aus dem Phase-II-Segment der Studie für die 2 Subgruppen durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten mit spezifischer Ätiologie von NK • Patienten ohne spezifischer Ätiologie von NK 1. Vergleich Cenegermin 10 µg/ml mit der Vehikel-Gruppe 2. Vergleich Cenegermin 20 µg/ml mit der Vehikel-Gruppe. 3. Vergleich Cenegermin 20 µg/ml mit Cenegermin 10 µg/ml Gruppe. Patienten hatten eine spezifische NK-Ätiologie bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien: Akustikusneurinom, neurochirurgische Prozedur, Meningiom, Schwannom. Die Vergleiche erfolgten unter Verwendung eines 2×2-Chi²-Tests basierend auf der Null-Hypothese (keine Assoziation zwischen der Behandlung und einer Heilung). Fehlende Daten wurden mit der LOCF-Methode imputiert. Patienten, für die in der Woche 4 keine Daten vorlagen, wurden von der Analyse ausgeschlossen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Phase I (N = 18) Kohorte 1 (Cenegermin 10 µg/ml vs. Vehikel-Kontrolle), N = 9 <i>Kontrollierte Behandlungsperiode</i> a) N = 9; 7 vs. 2 b) N = 9; 7 vs. 2 c) N = 11; 7 vs. 4 Kohorte 2 (Cenegermin 20 µg/ml vs. Vehikel-Kontrolle), N = 9 <i>Kontrollierte Behandlungsperiode</i> a) N = 9; 7 vs. 2 b) N = 9; 7 vs. 2 c) N = 11; 7 vs. 4 c) Die deskriptive Darstellung der Daten aus der Vehikel-Gruppe des Phase-I-Segments erfolgte summiert mit n = 4. Phase II Cenegermin 10 µg/ml vs. Cenegermin 20 µg/ml vs. Vehikel-Kontrolle) <i>Kontrollierte Behandlungsperiode</i> a) N = 156; 52 vs. 52 vs. 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) N = 156; 52 vs. 52 vs. 52 c) N = 156; 52 vs. 52 vs. 52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramme (Abbildung 4-43, Abbildung 4-44)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum der ersten Beobachtung: 30.01.2013 Datum der letzten Beobachtung: 17.07.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

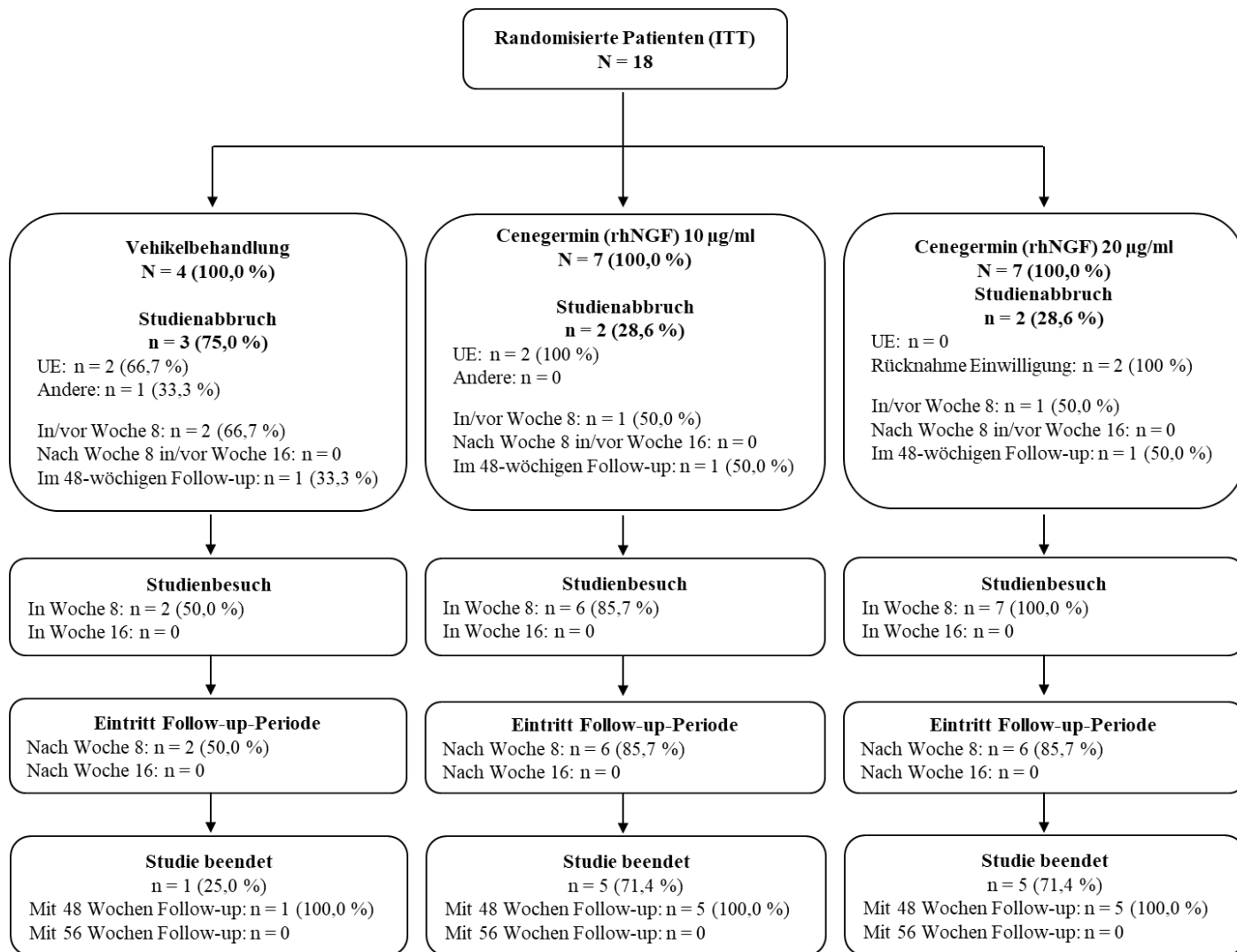


Abbildung 4-43: Patientenfluss in Studie NGF0212 (REPARO), Phase I

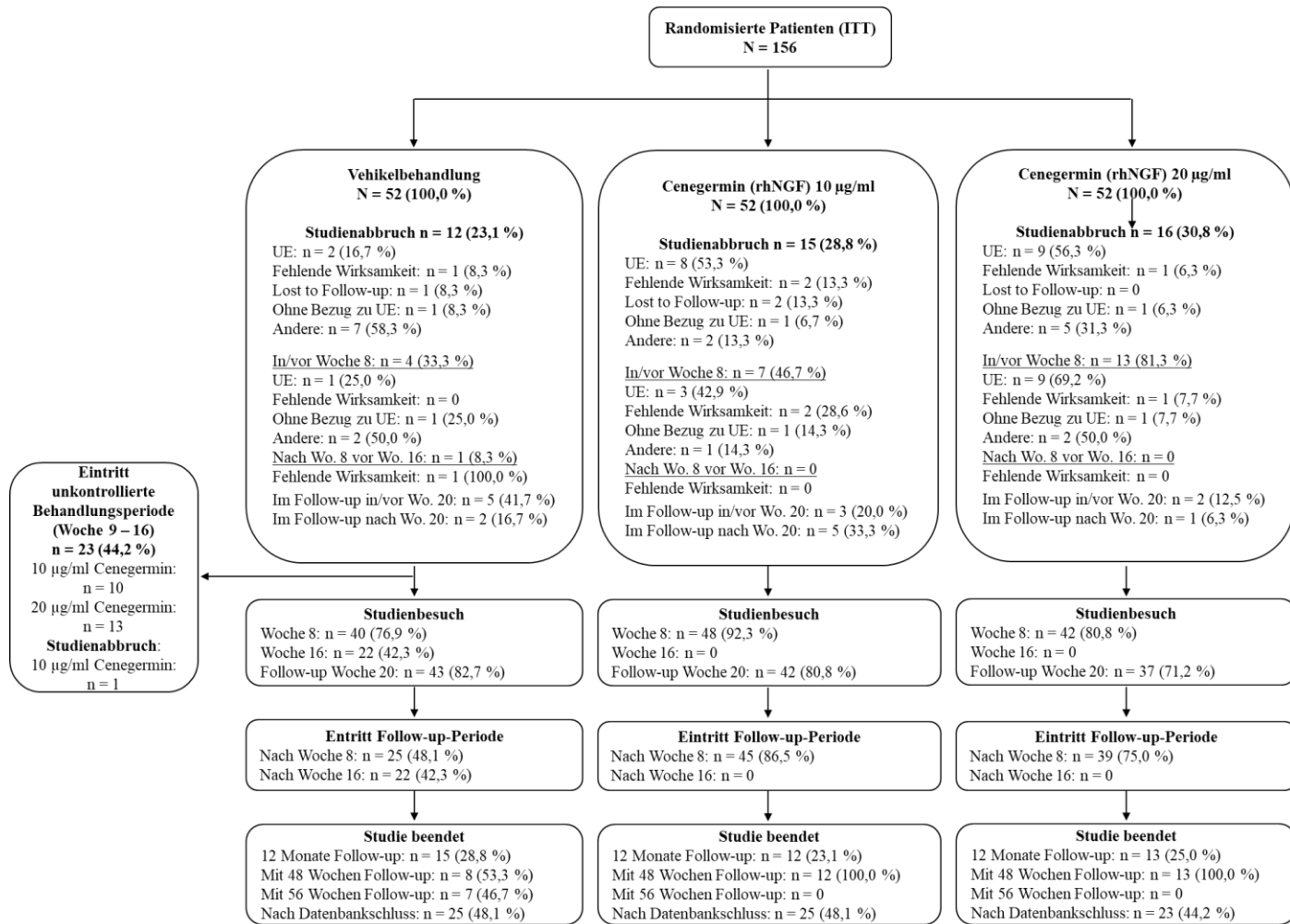


Abbildung 4-44: Patientenfluss in Studie NGF0212 (REPARO), Phase II

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NGF0214

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<i>Primäres Studienziel</i> Beurteilung der Wirksamkeit von Cenegermin-Augentropfen (rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor) mit Methionin als Antioxidant im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrolle mit Methionin als Antioxidant bezüglich der vollständigen Heilung der neurotrophen Keratitis (NK) im Stadium 2 (persistierender epithelialer Defekt [PED]) oder 3 (Hornhautgeschwüre) in erwachsenen Patienten. Die Heilung wurde anhand von Fotografien der fluoresceingefärbten Hornhaut durch ein zentrales Reading Center evaluiert. <i>Sekundäre Studienziele</i> • Beurteilung der Dauer der vollständigen Heilung • Verbesserung der Sehschärfe • Verbesserung der Hornhautsensibilität • Anteil an Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing, definiert als vollständiges Fehlen einer Hornhautfärbung auf der modifizierten Oxford-Skala <i>Statistische Hypothesen</i> $H_0: \pi_{\text{rhNGF}} = \pi_{\text{Vehicle}}$ $H_1: \pi_{\text{rhNGF}} \neq \pi_{\text{Vehicle}}$ π ist der Anteil der Patienten mit einer vollständigen Heilung der Hornhautläsion in Woche 8. Der Test wurde für die Wochen 4 und 6 wiederholt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, Vehikel-kontrollierte, doppelt verblindete Phase-II-Studie im Parallelgruppendedesign. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Cenegermin zu Vehikel-Kontrolle) mit Hilfe eines interaktiven Sprachsystems (IWRS [Interactive Web Response System]). Die Studie umfasste zwei Behandlungsperioden: • Eine 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode (RCT [Randomized Controlled Trial]), in der die Patienten gemäß ihrer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Randomisierung den Wirkstoff Cenegermin oder die Vehikel-Kontrolle erhielten. Es fanden wöchentliche Studienbesuche statt. • Eine 8-wöchige unkontrollierte Behandlungsperiode (Woche 9 – 16), in der Patienten aus der Vehikel-Gruppe der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) mit einem nicht vollständig geheilten PED oder Hornhautgeschwüre die Möglichkeit erhielten, für 8 Wochen mit dem Wirkstoff Cenegermin therapiert zu werden. Auf die Behandlung folgte eine 24-wöchige Follow-up-Periode, in der keine Gabe der Studienmedikation erfolgte. Wenn nötig konnten nach Einschätzung des Prüfarztes konservierungsmittelfreie künstliche Tränen verordnet werden. Follow-up-Besuche für Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre aus dem Cenegermin- und dem Vehikel-Arm der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) fanden in den Wochen 12, 20 und 32 statt. <i>Wiederbehandlungs-Periode</i> • In der Follow-up-Periode konnten vollständig geheilte Patienten aus der Cenegermin-Gruppe sowohl der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) als auch der unkontrollierten Behandlungsperiode im Falle eines Rezidivs einer 8-wöchigen Wiederbehandlung mit dem Wirkstoff Cenegermin unterzogen werden. Die Patienten konnten selbst zwischen einer erneuten Behandlung mit dem Wirkstoff oder jeglicher nicht-experimentellen NK-Behandlung nach Einschätzung des Prüfarztes wählen. <i>Nicht-Studienauge (Partnerauge)</i> In der Studie galt jeweils nur ein Auge als Studienauge. Die Sicherheitsanalysen erfolgten für beide Augen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Protokolländerungen Das ursprüngliche Studienprotokoll Version 1.0 vom 03.12.2014 wurde insgesamt dreimal geändert: <i>Protokolländerung Nr. 1 vom 03.12.2014</i> Diese Änderung fand vor der Rekrutierung des ersten Patienten statt. Diese Version 2.0 ist die erste Protokoll-Version für den zugrundeliegenden Studienbericht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Protokolländerung Nr. 2 vom 27.04.2015</i> • Anpassung der Zusammenfassung der sekundären Endpunkte für eine eindeutige Listung aller verwendeten Variablen • Verbesserte Definition der sekundären Endpunkte bzw. Präzisierung der Variablen • Die explorative Zielvariable „Anteil an Patienten mit einem vollständigen Hornhaut-Clearing nach 4, 6 und 8 Wochen“ wurde umdefiniert zu einem sekundären Wirksamkeitsendpunkt. • Numerische Definition des Endpunkts vollständige Heilung der Hornhautläsion • Datenbankschluss nachdem der letzte randomisierte Patient 4 Wochen der Follow-up-Periode abgeschlossen hatte • Regeln für fehlende Daten wurden erzeugt und näher erläutert <i>Protokolländerung Nr. 3 vom 19.04.2016</i> Einführung einer Food and Drug Administration (FDA)-Definition für den primären Endpunkt vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre. Eine vollständige Heilung liegt vor, wenn innerhalb der ursprünglichen Läsion keine Fluoresceinfärbung mehr vorhanden ist und in der benachbarten Hornhautregion keine persistenten Färbungen vorhanden sind. Gemäß European Medicines Agency (EMA)-Definition liegt eine vollständige Heilung bei einer Fluoresceinfärbung von < 0,5 mm vor. Änderung der geplanten Analysen <i>Änderungen vor der Entblindung:</i> • Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCDVA [Best Corrected Distance Visual Acuity]) wurde als Wirksamkeitsendpunkt und nicht als Sicherheitsendpunkt analysiert. • Ergänzung der Analyse „Zeit bis zum Rezidiv“ bei Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre. <i>Änderungen nach der Entblindung:</i> Der Endpunkt „Zeit bis zum Rezidiv“ wurde umdefiniert zu „Zeit bis zur ersten Wiederbehandlung aufgrund eines Rezidivs“. Dies war erforderlich, weil in der Follow-up-Periode das NK-Stadium nicht in den elektronischen Clinical Report Forms (eCRFs) erfasst wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien 1. Patienten, die die Einverständniserklärung verstanden und unterzeichnet abgegeben haben 2. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 3. Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre) in einem oder beiden Augen 4. PED oder Hornhautgeschwüre seit mindestens zwei Wochen, refraktär gegen eine oder mehrere konservative nicht chirurgische Behandlungen (z. B. konservierungstofffreie künstliche Tränen, Gele oder Salben; Absetzen konservierungsmittelhaltiger Augentropfen und von Medikationen, die die Hornhautsensibilität herabsetzen; therapeutische Kontaktlinsen) 5. Herabgesetzte Hornhautsensibilität (≤ 4 cm auf dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer) innerhalb des PED oder Hornhautgeschwüre sowie außerhalb der Defektbereiche in mind. einem Quadranten 6. Bestkorrigierter Fernvisus (BCDVA) ≤ 75 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Buchstaben ($\geq 0,2$ Logarithm of the Minimum Angle of Resolution [LogMAR], $\leq 20/32$ Snellen oder $\leq 0,625$ Dezimalbruch) 7. Keine objektive klinische Verbesserung des PED oder der Hornhautgeschwüre innerhalb von 2 Wochen vor Studieneinschluss Ausschlusskriterien 1. Aktive okulare Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch oder protozoal) oder aktive okulare Entzündungen im betroffenen Auge 2. Andere Augenerkrankungen, die eine topische Therapie während der Behandlungsperiode der Studie erfordern. Keine andere(n) topische(n) Therapie(n) des/der betroffenen Auges(n) während der Behandlungsperiode der Studie als die laut Studienprotokoll erlaubte Studienmedikation 3. Patienten mit schweren Einschränkungen der Sehkraft mit keinem Verbesserungspotenzial nach Meinung des Prüfarztes 4. Schirmer-Test ohne Anästhesie ≤ 3 mm/5 min 5. Patienten mit schwerer Blepharitis und/oder Meibomdrüsen-Erkrankungen 6. Jegliche ophthalmochirurgischen Eingriffe (einschließlich Laser- oder refraktäre chirurgische Verfahren) innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss in der Vorgeschichte (Ausnahme: der Eingriff ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ursache der NK). Während der Behandlungsperiode der Studie war eine Augen-OP nicht erlaubt. Ophthalmochirurgische Eingriffe wurden während der Follow-up-Periode nicht geplant. 7. Vorherige chirurgische Verfahren zur NK-Behandlung (Tarsorrhaphie, Bindehautdeckung etc.) mit Ausnahme der Amnionmembran-Transplantation. Erlaubter Einschluss von Patienten mit einer vorherigen Amnionmembran-Transplantation 2 Wochen nach dessen Entfernung im Bereich des PED oder der Hornhautgeschwüre sowie 6 Wochen nach der Transplantation 8. Einschluss von Patienten mit Botox-Injektionen für die Induktion einer Blepharoptosis, wenn die letzte Injektion mind. 90 Tage vor Studieneinschluss erfolgte 9. Erwarteter Bedarf für die Verwendung therapeutischer Kontaktlinsen oder das Tragen von Kontaktlinsen für die refraktäre Korrektur im betroffenen Auge während der Behandlungsperiode der Studie. 10. Erwarteter Bedarf einer punktuellen Okklusion während der Behandlungsperiode der Studie. Möglicher Einschluss von Patienten mit einer punktuellen Okklusion oder mit Tränenwegsverschlüssen vor der Studie, wenn diese während der Studie erhalten blieben 11. Ulcera, die das hintere Drittel des Hornhaut-Stromas involvieren, Einschmelzungen oder Perforation der Hornhaut 12. Bestehen oder Vorgeschichte von Augen- oder systemischen Erkrankungen oder Bedingungen, welche die Effizienz der Studienbehandlung oder deren Evaluation behindern könnten, mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren können oder die vom Prüfarzt als inkompatibel zum Studienbesuchsplan oder der Studiendurchführung eingestuft werden (z. B. progressive oder degenerative Zustände von Kornea oder Retina, Uveitis, Sehnervenentzündung, schlecht kontrollierter Diabetes, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, neoplastische Erkrankungen) 13. Jede Notwendigkeit für eine Veränderung der Dosis einer systemischen Medikation, die die Funktion des Nervus Trigeminus beeinträchtigt (z. B. Neuroleptika, Antipsychotika, Antihistaminika). Diese Medikation war erlaubt, sofern sie mehr als 30 Tage vor Studieneinschluss eingeleitet und über den Studienverlauf hinweg kontinuierlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		beibehalten wurde. 14. Hypersensitivität gegenüber einer der Komponenten der Studienmedikation oder des Studienverfahrens (z. B. Fluorescein) 15. Vorgeschichte von Arzneimittel- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit 16. Gebrauch eines in der Prüfung befindlichen Agens innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening 17. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie zur gleichen Zeit 18. Frauen im gebärfähigen Alter (die nicht seit mindestens 1 Jahr postmenopausal oder sterilisiert waren) a) Schwangere b) Vorliegen eines positiven Urinschwangerschaftstests bei Randomisierung c) Absicht einer Schwangerschaft während der Behandlungsperiode der Studie d) Stillende Frauen e) Frauen, die nicht bereit waren angemessene Verhütungsmethoden im Verlauf der Studie zu nutzen, wie z. B. die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva – oral, implantiert, transdermal, injiziert und/oder mechanische Barrieren – Spermizide in Verbindung mit Barrieren wie Kondom, Diaphragma oder Intrauterinsystem seit mind. 30 Tagen vor dem Screening, während des gesamten Studienverlaufs und 30 Tage nach der Behandlungsperiode der Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie (11 Zentren in den USA) <i>Studiendurchführung</i> Die Studienmedikation wurde zu Hause von den Patienten selbst verabreicht. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen erfolgten in den Studienzentren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisierten Patienten nahmen jeweils 6 x täglich im 2-Stunden-Intervall (erste Dosis um 8 Uhr am Morgen) 1 Tropfen (35 µl) ▪ Cenegermin (20 µg/ml) oder ▪ Vehikel-Kontrolle Testprodukt und Vehikel-Kontrolle wurden als Einmal-Präparationen (gefrorene Lösung in Ampullen) in einem wöchentlichen Behandlungs-Set bereitgestellt. Jedes Set enthielt 7 Boxen mit 6 gefrorenen, einzelnen Ampullen (insgesamt 42 Ampullen). Die Verabreichung erfolgte mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer sterilen Polyethylen-Pipette pro Fläschchen. Der Transport der Studienmedikation erfolgte in Gefriertaschen mit Hilfe eines Datenloggers. Die Lagerung erfolgte bei -20°C. <i>Kontrollierte Behandlungsperiode (RCT)</i> Die kontrollierte Behandlungsperiode umfasste 8 Wochen (Woche 1 – 8) mit wöchentlichen Studienbesuchen. <i>Unkontrollierte Behandlungsperiode</i> Die unkontrollierte Behandlungsperiode mit Cenegermin umfasste 8 Wochen (Woche 9 – 16). Patienten, die während der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) im Kontrollarm keine vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre aufwiesen, konnten sich anschließend einer Behandlung mit dem Wirkstoff Cenegermin unterziehen. <i>Wiederbehandlungskriterien</i> Patienten aus der kontrollierten und der unkontrollierten Behandlungsperiode, die in der Cenegermin-Gruppe eine vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre aufwiesen, konnten in der Follow-up-Periode im Falle eines Rezidivs einer 8-wöchigen Wiederbehandlung mit Cenegermin durchführen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre nach 8-wöchiger Therapie, ermittelt durch ein zentrales Reading Center mit Hilfe einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut – basierend auf der EMA-Definition für eine vollständige Heilung (größter Durchmesser der Färbung < 0,5 mm) Sekundäre Endpunkte • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre nach 8 Wochen, ermittelt durch ein zentrales Reading Center mit Hilfe einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut – basierend auf der FDA-Definition für Heilung (keine Fluoresceinfärbung im ursprünglichen Bereich des PED/Hornhautgeschwüre und keine persistenten Färbungen in dessen Umgebung). • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre nach 4 und 6 Wochen, ermittelt durch ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zentrales Reading Center mit Hilfe einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut • Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre nach 4, 6 und 8 Wochen, ermittelt durch den Prüfarzt mit Hilfe einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut • Anteil an Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing (definiert als Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala) nach 4, 6 und 8 Wochen • Mittlere Veränderung der BCDVA nach 8 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 4, 6 und 8 Wochen gegenüber Baseline. • Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Hornhautsensibilität nach 4, 6 und 8 Wochen gemessen mit Hilfe des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers • Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung zu Stadium 2 oder 3 (aufgrund einer Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm und/oder Abnahme der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben und/oder Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und/oder Infektion) nach 8 Wochen gegenüber Baseline • Die Globale Evaluation der Wirksamkeit durch den Prüfarzt erfolgte in den Wochen 4, 8, 12 und 16. Der Endpunkt wurde als kategoriale Variable erfasst (sehr zufriedenstellend, zufriedenstellend, nicht zufriedenstellend, unbefriedigend). Weitere Endpunkte • Mittlere Veränderung des Scores auf dem Euro Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions (EQ-5D) zu Woche 8, Woche 16 und Follow-up-Woche + 4 gegenüber Baseline • Mittlere Veränderung des Gesamtscores auf dem National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ)-25 Woche 8, Woche 16 und Follow-up-Woche + 4 gegenüber Baseline. • Zeit bis zur Wiederbehandlung aufgrund eines Rezidivs. • Schirmer-Test zur Bestimmung der Tränenproduktionsmenge gemessen in mm auf einem Filterpapierstreifen, mittlere Veränderung zu Woche 4, 8, 12, 16 und Follow-up-Woche +4 gegenüber Baseline. • Osmolarität der Tränenflüssigkeit gemessen mit einem TearLab-Osmolaritätssystem als mittlere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung Woche 4 und 8 zu Baseline. Sicherheit Sicherheitsvariablen waren im Behandlungszeitraum/Studienzeitraum aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) in der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT), der unkontrollierten Behandlungsperiode und im Follow-up, Vitalparameter, intraokularer Druck, Augenhintergrund-Untersuchungen, Augenverträglichkeit, klinische Sicherheits-Laboranalysen, Auftreten von Antikörpern gegen rhNGF (Recombinant human Nerve Growth Factor/Cenegermin).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Einführung einer zusätzlichen Definition für den Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre“ gemäß FDA nach Woche 4 und 8. Nach dieser Definition liegt eine vollständige Heilung vor, wenn innerhalb der ursprünglichen Läsion keine Fluoresceinfärbung mehr vorhanden ist und in der benachbarten Hornhautregion keine persistenten Färbungen vorhanden sind. Diese Definition wurde im Studienprotokoll berücksichtigt und es wurde ein separater statistischer Analyseplan erstellt. Es handelt sich somit um einen prädefinierten Endpunkt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl basierte auf der Annahme einer statistischen Überlegenheit des Wirkstoffes Cenegermin gegenüber der Vehikel-Kontrolle in Bezug auf den primären Endpunkt „vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre“ nach einer 8-wöchigen Behandlung. Es wurde angenommen, dass der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung nach 8 Wochen in der Cenegermin-Gruppe 70 % betragen würde und in der Vehikel-Gruppe 30 %. Aus diesem Grund mussten 38 Patienten (19 pro Behandlungsarm) rekrutiert werden, um mit einer Power von 80 % eine Differenz der Anteile von 0,40 zwischen den Behandlungen in einem einseitigen Chi²-Test zu beobachten. Unter Berücksichtigung einer möglichen Abbruchrate von 20 % war eine Fallzahl von insgesamt 48 Patienten nötig, die im Verhältnis 1:1 eingeschlossen wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	In der Studie wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. Es erfolgte ein Datenbankschluss, nachdem der letzte randomisierte Patient 4 Wochen der Follow-up-Periode abgeschlossen hatte (Studienbesuch Woche 12). Patienten, die sich ab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		diesem Zeitpunkt noch in der Follow-up-Periode befanden, wurden für die restliche Zeit in unverblindeter Form evaluiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch das Interactive Web Response System (IWRS) anhand einer sequentiellen numerischen Liste, die durch die Firma Sharp Clinical Services Inc. erstellt wurde. Es wurde pro Patient nur ein Auge (sog. „Studienauge“) für die Randomisierung herangezogen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte am Tag 1 bei Studieneinschluss im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme nach einem vorbestimmten zentralen Schema, welches durch das IWRS übermittelt wurde.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch das IWRS. Die Studienmedikation wurde in identischen Boxen geliefert und der Inhalt der Ampullen war optisch nicht zu unterscheiden. Die klinische Kennzeichnung des Testprodukts wurde in einer Weise durchgeführt, die die Maskierung der Studienmedikation schützt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Item 8b
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten, Prüfarzt, Studienpersonal und Biostatistiker waren bis zum Datenbankschluss verblindet. Patienten, die nach der kontrollierten Behandlungsperiode (RCT) keine vollständige Heilung ihres PED oder ihrer Hornhautgeschwüre aufwiesen, wurden aus ethischen Gründen entblindet. Im Fall einer Verschlechterung des PED oder der Hornhautgeschwüre wurde die Verblindung ebenfalls aufgehoben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Wirkstoff und Vehikel-Kontrolle waren identisch verpackt. Die Inhalte der Ampullen waren optisch nicht zu unterscheiden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensets für die Analyse <i>ITT-Population</i> Die Intention-to-Treat (ITT)-Population umfasste alle randomisierten Patienten. Ein Patient in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Cenegermin-Gruppe wurde sofort nach der Randomisierung noch vor einer Behandlung aufgrund einer fehlenden Berechtigung einer Teilnahme aus der Studie ausgeschlossen. Für diesen Patienten wurden nach der Baseline-Erhebung keine weiteren Daten erhoben. Alle Wirksamkeits-Endpunkte wurden anhand der ITT-Population analysiert. <i>Per-Protokoll-Population</i> Es war keine Per-Protokoll-Population vorgesehen. <i>Sicherheitspopulation</i> Die Sicherheitspopulation umfasste alle randomisierten Patienten, die mind. eine Studienbehandlung erhalten hatten. Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst. Die Compliance gegenüber der Behandlung sowie die Verabreichung der Studienmedikation und alle klinischen Sicherheitsparameter wurden anhand der Sicherheitspopulation analysiert. Primäre und sekundäre Zielkriterien <i>Analyse des primären Endpunkts</i> Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre im Studienauge nach 8-wöchiger Therapie, evaluiert über ein zentrales Reading Center anhand von Fotografien der fluoresceingefärbten Hornhaut. • Patienten, die vor Woche 4 die Studie abbrachen und für die Post-Baseline keine Fotografie vorlag, wurden als nicht vollständig geheilt bewertet, wenn der Prüfarzt die Messung mit N/A (not available) evaluierte (wenn der größte Durchmesser der Hornhautläsion [PED oder Hornhautgeschwüre] > 1 mm war). • Wenn keine Werte nach der Baseline-Erhebung vorlagen, wurde keine Imputation vorgenommen. Der Patient wurde als „fehlender Endpunkt“ gewertet und nicht in die Analyse eingeschlossen. • Alle anderen fehlenden Werte in Woche 8 wurden durch die Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode imputiert. • Die Analyse des über das zentrale Reading Center gemessenen Endpunkts „vollständige Heilung“ erfolgte für den Vergleich von Cenegermin mit der Vehikel-Kontrolle mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem 2 x 2 Chi²-Test und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,1. Dieser Test wurde für die Wochen 4 und 6 wiederholt. Wenn ein Chi²-Test nicht möglich war, erfolgte die Analyse mit dem Fischer-Exakt-Test. <i>Sensitivitätsanalysen</i> Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse aus der Hauptanalyse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der LOCF-Imputation auf die Ergebnisse für den primären Endpunkt abschätzen zu können. 1. Observed case-Analyse unter Ausschluss der Patienten, die vor Woche 4 aus der Studie ausgeschieden sind (Effekt eines frühen Studienabbruchs) 2. Worst case Imputation (fehlende Daten zum Endpunkt „vollständige Heilung“ wurden als „keine vollständige Heilung“ gewertet) unter Ausschluss der Patienten, die vor dem jeweiligen Studienbesuch aus der Studie ausgeschieden sind 3. Worst case Imputation „keine vollständige Heilung“ für alle Patienten mit fehlendem Wert zum Endpunkt „vollständige Heilung“ in Woche 8 4. Worst case Imputation (fehlende Daten zum Endpunkt „vollständige Heilung“ wurden als „keine vollständige Heilung“ gewertet) vor einem Studienabbruch unter Ausschluss der Patienten, die vor dem jeweiligen Studienbesuch aus der Studie ausgeschieden sind 5. Multiple Imputation fehlender Daten vor einem Studienabbruch unter Ausschluss der Patienten, die vor dem jeweiligen Studienbesuch aus der Studie ausgeschieden sind (aufgrund nur eines Patienten mit einem fehlenden Wert, der nicht vor Woche 8 aus der Studie ausgeschieden ist, wurde diese Analyse nicht durchgeführt) 6. Multiple Imputation fehlender Daten zu „vollständige Heilung“ in Woche 8 für alle behandelten Patienten der ITT-Population (ohne Einschränkung auf Patienten, die nicht vor Woche 8 aus der Studie ausgeschieden sind). 7. Ausschluss Zentrum Nr. 09 (Universität Miami, Florida) von der Auswertung des primären Endpunkts „Vollständige Heilung – LOCF“ aufgrund einer zeitweiligen GCP-non-Compliance

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Analyse sekundärer Endpunkte</i> • Evaluation der vollständigen Heilung über den jeweiligen Prüfarzt anhand von Hornhaut-Fluoresceinfärbungen (größter Durchmesser des PED/Hornhautgeschwüre < 0,5 mm). Fehlende Werte wurden über die LOCF-Methode bis Woche 8 imputiert. Die Analyse der Gruppenvergleiche erfolgte mit dem Chi²-Test oder dem Fischer-Exakt-Test unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanz-Niveaus von 0,05. • Die binären Endpunkte Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben und vollständiges Hornhaut-Clearing wurden ebenfalls mit der LOCF-Methodik bis Woche 8 ausgewertet. Gruppenvergleiche erfolgten mit dem Chi²-Test bzw. dem Fischer-Exakt-Test in den Wochen 4, 6 und 8. • Der Gruppenunterschied für den Endpunkt Verschlechterung der Erkrankung wurde mit dem Chi²-Test bzw. dem Fischer-Exakt-Test analysiert. • Auswertungen von „Veränderungen von Baseline“ erfolgten über die LSMeans (LS-Schätzer für den Mittelwert des Behandlungseffektes und des Unterschieds in den Behandlungsgruppen). Die Normalverteilungsannahme wurde durch QQ-Plots und Auftragen der studentisierten Residuen gegen vorhergesagte Werte der Variablen überprüft. Wenn starke Hinweise auf Nichtnormalität in den Daten existierten, wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet, um auf die Hypothese keines medianen Unterschiedes zwischen Cenegermin und Vehikel-Kontrolle zu testen. • Für Analysen der Veränderung der Hornhautsensibilität nach 4, 6 und 8 Wochen kam kein LOCF-Prinzip zur Anwendung. • Kategorische Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten berichtet. Wenn nicht anders spezifiziert basieren die Prozentangaben auf der Anzahl an Patienten mit Daten. Es erfolgte keine Berechnung für fehlende Kategorien. • Zeit bis zum Rezidiv eines PED oder der Hornhautgeschwüre wurde erhoben als Zeitpunkt des ersten Rezidiv-Studienbesuchs - Zeitpunkt des Studienbesuchs nach 8 Wochen der Behandlungsperiode. Patienten ohne Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up-Besuchs zensiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs - Zeitpunkt des Studienbesuchs nach 8 Wochen der Behandlungsperiode). Die Auswertungen erfolgten über Kaplan-Meier-Analysen mit Zeit bis zum Rezidiv als Zeitvariable und einer Zensierungsvariablen, die anzeigt, ob ein Rezidiv auftrat oder ob ein Patient zensiert wurde. Weitere Daten der Follow-up-Periode wurden deskriptiv dargestellt. <i>Unerwünschte Ereignisse</i> Alle während der Studie aufgetretenen UEs wurden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 19.0) kodiert. Die Auflistung der UEs erfolgte im genauen Wortlaut gemäß Preferred Term (PT) und nach Systemorganklasse (SOC). Die Beschreibung aller unter der Behandlung aufgetretenen UEs pro Behandlungsgruppe beinhaltete: • Anzahl und Anteil (%) an Patienten mit mind. einem unter der Behandlung aufgetretenen UE gemäß SOC und PT. • Anzahl und Anteil (%) an Patienten mit einem unter der Behandlung aufgetretenen UE, das in der Cenegermin-Gruppe im Vergleich zur Vehikel-Gruppe doppelt so häufig vorkommt gemäß SOC und PT. • Unter der Behandlung aufgetretenes UE nach Schweregrad (leicht, moderat und schwer) gemäß SOC und PT • Unter der Behandlung aufgetretenes UE nach Zusammenhang mit der Behandlung (in Zusammenhang stehend, nicht in Zusammenhang stehend), gemäß SOC und PT. • Todesfälle und weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UEs, die zum Studienabbruch oder zum Studienrücktritt führten, wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt sowie UEs von besonderem Interesse.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<i>Subgruppenanalysen</i> Es wurden keine Subgruppen definiert. Für die Inferenzanalyse der Heilungsraten erfolgte keine Adjustierung für Kovariate. <i>Adjustierungen für Kovariate</i> Für alle ANCOVAs und repeated mixed models wurde Baseline als Kovariate verwendet. Für die Analyse der Veränderungen in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		BCDVA wurde der Faktor Zeit seit der NK-Diagnose und für die Analyse des Schirmer-Tests der Status zu Baseline zusätzlich als Kovariate hinzugefügt. Für die <i>post hoc</i> Analyse des Schirmer-Tests „Veränderung im Vergleich zu Baseline“ wurde der Faktor Zeit seit NK-Diagnose zusätzlich zum Baselinewert als Kovariate hinzugefügt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Screening von 52 Patienten, Screening-Fehler bei 4 Patienten (7,7 %) <i>Kontrollierte Behandlungsperiode (RCT)</i> Cenegermin 20 µg/ml vs. Vehikel-Kontrolle a) N = 48; 24 vs. 24 b) N = 47; 23 vs. 24 c) N = 48; 24 vs. 24
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm (Abbildung 4-45)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeiträume Erster Patient, Einschluss: 01.05.2015 Letzter Patient Einschluss: 08.12.2015 Letzter Patient, letzter Studienbesuch: 06.08.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär im August 2016
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

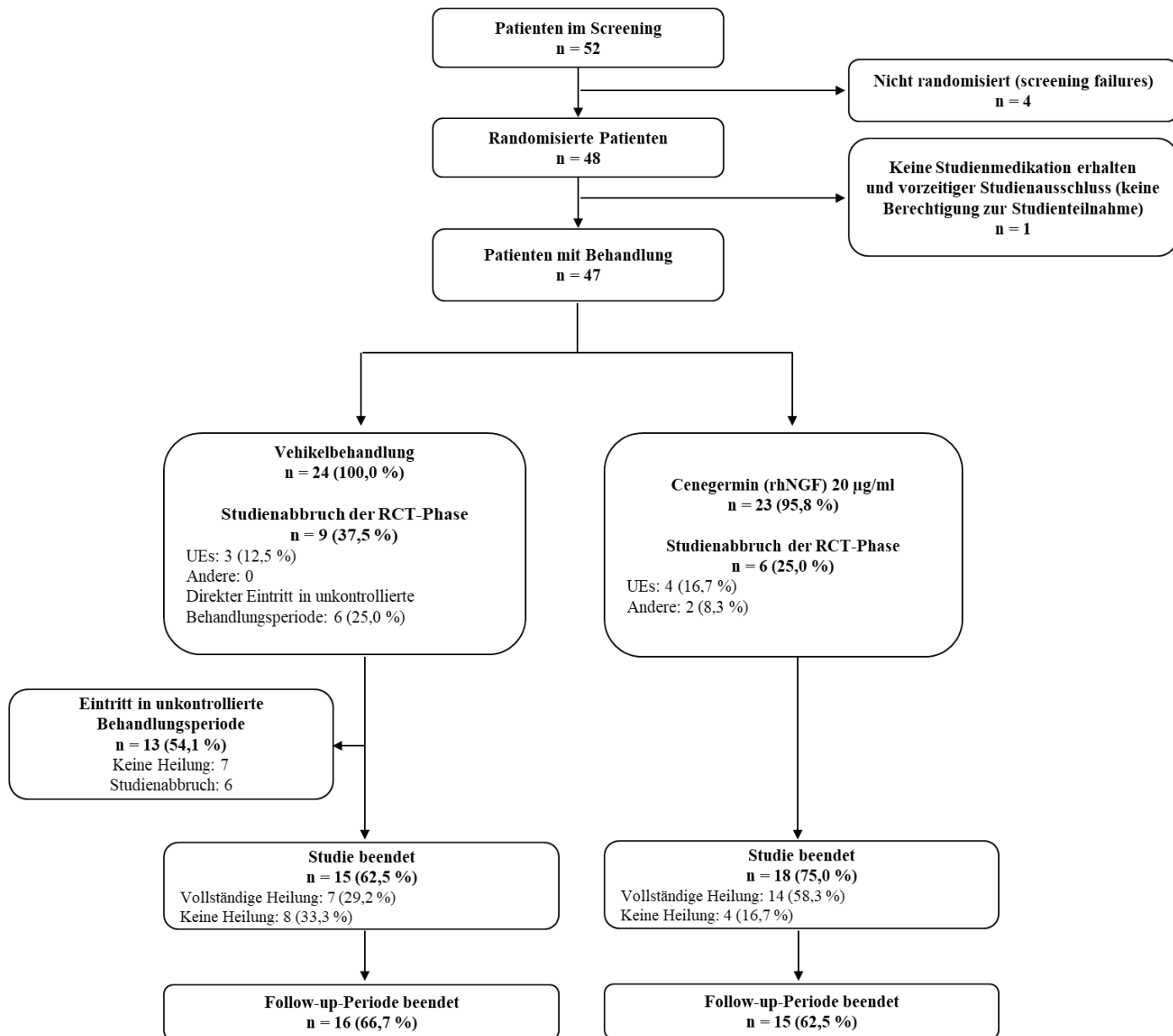


Abbildung 4-45: Patientenfluss in Studie NGF0214

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGF0212

Studie: NGF0212

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Dompé, Clinical Study Report NGF0212: Double-masked, Vehicle-controlled Parallel-group Study with a 48- or 56-week Follow-up Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of Recombinant Human Nerve Growth Factor Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients with Stage 2 and 3 of Neurotrophic Keratitis	A
Dompé, Clinical Study Protocol NGF0212 with Amendment No. 3: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of Neurotrophic Keratitis	B
Dompé, Statistical Analysis Plan: An 8-week phase I/II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 48 or 56 week follow-up period to evaluate the safety and efficacy of two doses (10 µg/ml and 20 µg/ml) of recombinant human nerve growth factor eye drops solution versus vehicle in patients with Stage 2 and 3 of Neurotrophic Keratitis	C
Clinicaltrials.gov: Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. (REPARO) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756456	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Die Studie untersucht den Effekt von Cenegermin in 2 unterschiedlichen Dosierungen anhand von 2 Kohorten (Kohorte 1: 10 µg/ml Cenegermin, Kohorte 2: 20 µg/ml Cenegermin) über 8 Wochen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Trifft nicht zu

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Studie waren Patienten und Behandler bis zum Datenbankschluss verblindet.
Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle
Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde. In dem Phase-I-Segment der Studie begutachtete ein zusätzliches Safety Review Board (SRB) regelmäßig semi-verblindet die Sicherheitsdaten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Die Studie untersucht den Effekt von Cenegermin in 2 unterschiedlichen Dosierungen anhand von 2 Kohorten (Kohorte 1: 10 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle, Kohorte 2: 20 µg/ml Cenegermin vs. Vehikel-Kontrolle) über 8 Wochen. Die Patienten wurden in dem Phase-I-Segment der Studie im Verhältnis 7 : 2 und in dem Phase-II-Segment im Verhältnis 1 : 1 : 1 mit Hilfe eines Interactive Web Response System (IWRS) randomisiert. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich in Studie NGF0212 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der geplante Vergleich war 10 vs. 20 µg/ml Cenegermin. Die Auswertungen für den Vergleich zwischen 20 µg/ml Cenegermin und der Kontrolle erfolgten nachträglich. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden

wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikelkontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS nach 8 Wochen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikelkontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS nach 8 Wochen“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Die Erhebung des Endpunkts „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ erfolgte in der Safety-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Beide Dosierungen von Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0212 ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-I/II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ ist somit „niedrig“.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NGF0214

Studie: NGF0214

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Dompé Clinical Study Report NGF0214: An 8-week phase II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled, parallel group study with a 24 or 32 week follow-up period to evaluate the efficacy of a formulation containing anti-oxidant of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) in 20 µg/ml, eye drops solution versus vehicle containing anti-oxidant in patients with Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis	A
Dompé Clinical Study Protocol With Amendment 3: An 8-week phase II, multicenter, randomized, double-masked, vehicle controlled parallel group study with a 24 or 32 week follow-up period to evaluate the efficacy of a formulation containing anti-oxidant of recombinant human nerve growth factor (rhNGF) 20 µg/ml, eye drops solution versus vehicle containing anti-oxidant in patients with Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis	B
Clinicaltrials.gov: Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Die Studie untersucht den Effekt von Cenegermin-Augentropfen in der Konzentration von 20 mg/ml vs. einer Vehikel-Kontrolle über 8 Wochen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

trifft nicht zu

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Während der Studie waren Patienten und Behandler bis zum Datenbankschluss verblindet. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Die Studie untersucht den Effekt von 20 µg/ml Cenegermin vs. einer Vehikel-Kontrolle über 8 Wochen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mit Hilfe eines Interactive Web Response Systems randomisiert. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt.

Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie NGF0214 war die Auswertung des Endpunkts nicht *a priori* geplant. Dieser wurde nachträglich analysiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte in den Studien doppelblind. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich in Studie NGF0212 keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der geplante Vergleich war 10 vs. 20 µg/ml Cenegermin. Die Auswertungen für den Vergleich zwischen 20 µg/ml Cenegermin und der Kontrolle erfolgten nachträglich. Unter sonstige Aspekte ist für die Studie NGF0214 zu nennen, dass der Endpunkt nicht geplant war und *post hoc* ausgewertet wurde. Da die Erhebung der Daten doppelblind erfolgte, ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse hierbei unwahrscheinlich. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwüre“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) $\geq$ 15 ETDRS-Buchstaben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie

geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) ≥ 15 ETDRS-Buchstaben“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3

(Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand des Items EQ-5D VAS“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des NEI VFQ-25-Gesamtscore“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte in der Safety-Population. Diese umfasste 47 Patienten im Vergleich zu 48 Patienten der ITT-Population. Es ist demnach nicht von einer relevanten Verzerrung auszugehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Okulare Verträglichkeit über Veränderung im VAS-Score“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UEs)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UEs“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund von UEs**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UEs“ ist somit „niedrig“.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Der Wirkstoff Cenegermin und Vehikel waren nicht unterscheidbar, alle Studienmedikation-Kits wurden in gleicher Weise verpackt. Studienmitarbeiter und Angestellte von Auftragsunternehmen waren ebenfalls bezüglich der Behandlung solange verblindet, bis die Datenbank zur Analyse geschlossen wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NGF0214 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Phase-II-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cenegermin in erwachsenen Patienten mit einer NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre). Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat und wurden wie geplant durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUEs“ ist somit „niedrig“.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
