

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Cenegermin

Datum der Veröffentlichung: 15. Februar 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	19
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	19
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	21
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	24
2.5.4 Statistische Methoden.....	33
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	37
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen	37
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	44
2.6.4 Lebensqualität	47
2.6.5 Sicherheit	47
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	55
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cenegermin	55
3.2 Design und Methodik der Studien	55
3.3 Wirksamkeit	58
3.4 Lebensqualität	60
3.5 Sicherheit.....	61
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
5 Zusammenfassung der Bewertung	64
Referenzen	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie NGF0212.....	10
Tabelle 2:	Protokolländerungen der Studie NGF0212.....	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie NGF0212 Phase 2.....	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie NGF0214.....	15
Tabelle 5:	Protokolländerungen der Studie NGF0214.....	18
Tabelle 6:	Charakterisierung der Intervention der Studie NGF0214	19
Tabelle 7:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	20
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der kontrollierten Periode der Studien NGF0212 und NGF0214.....	22
Tabelle 9:	Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studien NGF0212 und NGF0214.....	22
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	24
Tabelle 11:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	25
Tabelle 12:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	30
Tabelle 13:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	31
Tabelle 14:	Allgemeine Angaben zu den Studien NGF0212 (Phase 2) und NGF0214.....	38
Tabelle 15:	Exposition mit der Studienmedikation in den Studien NGF0212 und NGF0214.....	40
Tabelle 16:	Charakterisierung der Studienpopulationen in NGF0212 und NGF0214.....	40
Tabelle 17:	Häufige ophthalmologische Begleitmedikationen.....	43
Tabelle 18:	Todesfälle in den Studien NGF0212 und NGF0214	43
Tabelle 19:	Vollständige Heilung (EMA-Definition) basierend auf der Beurteilung des Central Reading Centers nach 8 Wochen	44
Tabelle 20:	Vollständige Heilung (FDA-Definition) basierend auf der Beurteilung des Central Reading Centers nach 8 Wochen	44
Tabelle 21:	Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 8 Wochen	45
Tabelle 22:	Krankheitsverschlechterung: Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation nach 8 Wochen.....	45
Tabelle 23:	Krankheitsverschlechterung: Hornhautinfektion nach 8 Wochen.....	46
Tabelle 24:	Rücklaufquoten für EQ-5D-VAS nach 8 Wochen.....	46
Tabelle 25:	Veränderung im Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS nach 8 Wochen	46
Tabelle 26:	Veränderung im NEI-VFQ-25 nach 8 Wochen.....	47
Tabelle 27:	Zusammenfassung der während der kontrollierten Behandlungsperiode aufgetretenen unerwünschten Ereignisse.....	48
Tabelle 28:	UE nach PT und SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in einem der Studienarme der Phase-2-Studien nach 8 Wochen	49
Tabelle 29:	SUE nach PT und SOC der Studie NGF0212-Phase 2 nach 8 Wochen	52

Tabelle 30: Rücklaufquoten für die VAS zur okularen Verträglichkeit nach 8 Wochen.....	52
Tabelle 31: Okulare Verträglichkeit (VAS) in NGF0212-Phase 2	53
Tabelle 32: UE während der Nachbeobachtung in der Studie NGF0214	54
Tabelle 33: Häufige UE nach SOC und PT während der Nachbeobachtung der Studie NGF0214.....	54
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	64

Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ARR	absolute Risikoreduktion
BCDVA	Best Corrected Distance Visual Acuity
CSR	Clinical Study Report
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogen
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NEI-VFQ	National Eye Institute Visual Function Questionnaire
NGF	Nervenwachstumsfaktor
NK	Neurotrophe Keratitis / Keratopathie
OR	Odds Ratio
PED	persistierender Epitheldefekt
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
rhNGF	rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Cenegermin (Oxervate®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cenegermin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cenegermin in seiner Sitzung am 6. Februar 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. November 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Februar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Cenegermin ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) Neurotropher Keratitis (NK) bei Erwachsenen. Dem Krankheitsbild liegt eine reduzierte oder aufgehobene Sensibilität der Hornhaut zugrunde (korneale Anästhesie), die zu dystrophischen Störungen der Hornhaut bedingt durch fehlende Tränenbildung und Schließreflexe mit nachfolgenden Epitheldefekten führt. Zudem werden die Epithelzellen der Hornhaut auch direkt geschädigt, weil weniger Neurotransmitter ausgeschüttet werden, die Zellen anschwellen und die Zellteilung beeinträchtigt wird. Unbehandelt kann es zu Korneaperforationen kommen, außerdem ist die Anfälligkeit für Infektionen erhöht. Der Sensibilitätsstörung liegt eine meist unilaterale Schädigung des ophthalmischen Asts des Nervus trigeminus zugrunde, die am häufigsten durch Entzündungen (Herpes simplex, Herpes zoster Keratokonjunktivitis), intrakranielle Raumforderungen oder neurochirurgische Eingriffe ausgelöst werden, aber auch u. a. durch systemische Erkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Lepra), topische Medikamente, Chemikalien und Verletzungen. Die Patienten bleiben eventuell lange symptomfrei, auch wenn sich bereits Ulzerationen gebildet haben. Klinisch können sich Augenrötung, Fremdkörpergefühl und Schwellung des Augenlids zeigen.

Die Diagnose erfolgt mittels Anamnese, Augenuntersuchung, Feststellung einer reduzierten Lidschlaghäufigkeit (bei beidseitiger Betroffenheit), Sensitivitätstest der Kornea, Färbeverfahren (z. B. mit Fluorescein) zum Nachweis von Epitheldefekten und mikrobiologischen Untersuchungen zum Ausschluss von bakteriellen, fungalen oder viralen Infektionen. Differentialdiagnostisch ist die korneale Anästhesie evtl. in Verbindung mit einer systemischen Erkrankung sowie Ausschluss von Infektion und heilungsverzögernder topischer medikamentöser Therapie (bspw. mit betablockerhaltigen Augentropfen oder topischem Diclofenac) richtungsweisend [12].

Die NK wird üblicherweise in drei Stadien eingeteilt:

- Stadium 1: punktuelle Keratopathie, epitheliale Hyperplasie bzw. Irregularitäten, oberflächliche Neovaskularisation, Stromanarbenbildung
- Stadium 2: persistierender Epitheldefekt (PED) mit aufgeworfenen Rändern und begleitendem Stromaödem
- Stadium 3: Hornhautulzera mit Stromaödem, Stromaeinschmelzung und Risiko der Hornhautperforation.

Im EPAR zu Cenegermin wird die Prävalenz der Erkrankung mit 4,1 pro 10.000 angegeben, wobei die Prävalenz der Stadien 2 und 3 auf weniger als 1/10.000 geschätzt wird [8].

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im Stadium 1 erfolgt die Therapie mit künstlichen Tränen sowie der Modifikation von Medikamenten für eine ursächliche systemische Erkrankung (bspw. Anticholinergika). Im Stadium 2 werden Maßnahmen ergriffen, um die Entwicklung einer infektiösen Keratitis zu verhindern (bspw. antibiotikahaltige Augentropfen ohne Konservierungsstoffe). Außerdem erfolgt eine Therapie zur Heilung der Epitheldefekte und zur Förderung der Nervenregeneration, konservativ durch Schutz des Auges (spezielle Brille, therapeutische Kontaktlinsen, Salbe), evtl. mehrmals täglich Aufbringen von autologem Serum (das neurotroph wirken soll). Im Stadium 3 können zusätzlich operative Maßnahmen angewendet werden, bspw. eine Tarsorrhaphie (d. h. die Verkleinerung der Lidspalte durch zeitweises Vernähen der Augenlider) oder die Injektion von Botulinumtoxin A in den Hebermuskel für das obere Augenlid, um einen temporären Lidschluss zu erreichen. Weitere chirurgische Möglichkeiten sind Amnionmembrantransplantation, Keratoplastik (Ersatz oder Remodellierung der Hornhaut) bei Hornhautperforation

und Bindehautdeckung. Stromaeinschmelzung kann mittels Doxycyclin oder Medroxyprogesteron behandelt werden [12]. Arzneimittel zur Therapie der NK in den Stadien 2 und 3, die therapie-refraktär sind, sind derzeit in Europa nicht zugelassen [8].

Cenegermin ist ein biotechnologisch hergestellter rekombinanter humaner Nervenwachstumsfaktor [rhNGF]), der in *Escherichia coli* als Propeptid produziert und nachfolgend zum wirksamen NGF gespalten wird. Die Applikation erfolgt mittels Augentropfen, die 20 µg/ml Wirkstoff enthalten. NGF ist ein Neurotrophin, das physiologisch im Auge vorkommt und für den Erhalt und die Regeneration der Innervation relevant ist. NGF-Rezeptoren befinden sich v. a. im anterioren Augensegment (Iris, Ziliarkörper, Augenlinse, Kornea, Konjunktiven), in den Tränendrüsen sowie im intraokularen Gewebe [8].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Cenegermin (Oxervate®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- mittelschwere (persistierende epitheliale Defekte) oder schwere (Hornhautgeschwüre) Neurotrophe Keratitis (NK) bei Erwachsenen.

Die zulassungskonforme Dosierung beträgt für Cenegermin 20 µg/ml.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien

- NGF0212: 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.
- 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.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cenegermin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Cenegermin
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie NGF0212 [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie NGF0214 [5]
- Zusätzliche Analysen für das Dossier [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Cenegermin basieren auf den Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214. Das Design und die Interventionen der Studien NGF0212 und NGF0214 werden in den Tabelle 1 bis 4 charakterisiert. Zu beachten ist, dass eine

der in Studie NGF0212 untersuchten Cenegermin-Dosierungen (10 µg/ml) nicht zulassungs-konform ist und daher für die Nutzenbewertung nicht betrachtet wird.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie NGF0212

Charakteris-tikum	Beschreibung
Design	<p>Eine multizentrische, randomisierte, vehikelkontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-studie bestehend aus einer Phase 1 und Phase 2 zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Cenegermin in zwei Dosierungen (10 µg/ml und 20 µg/ml) bei Patienten mit NK im Stadium 2 oder 3.</p> <p>Phase 1: Untersuchung von Cenegermin in zwei Dosierungen hinsichtlich Sicherheit und Pharmakodynamik in zwei Kohorten mit jeweils 9 NK-Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung der Patienten der Kohorte 1 (7:2) zu 10 µg/ml Cenegermin oder Vehikel-Kontrolle für 8 Wochen • Randomisierung der Patienten der Kohorte 2 (7:2) zu 20 µg/ml Cenegermin¹⁾ oder Vehikel-Kontrolle für 8 Wochen <p>Die Zuweisung zur Vehikelkontrolle beinhaltete eine nachfolgende 8-wöchige Cenegermin-Behandlung (Dosis entsprechend der Kohorte), die die Patienten der Vehikelkontrolle, falls keine vollständige Heilung innerhalb der ersten 8 Wochen auftrat, während des anschließenden 56-wöchigen Follow-up erhalten sollten. Die Nachbe- obachtung der Patienten, die mit dem aktiven Medikament behandelt wurden, sowie der Patienten der Kontrollgruppe mit vollständiger Heilung erfolgte für 48 Wochen.</p> <p>Phase 2: Untersuchung von Cenegermin in zwei Dosierungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in einem dreiarmligen RCT mit 156 NK-Patienten</p> <p>Randomisierung der Patienten im Verhältnis 1:1:1 zu einer der folgenden Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 µg/ml Cenegermin für 8 Wochen • 20 µg/ml Cenegermin¹⁾ für 8 Wochen • Vehikel-Kontrolle für 8 Wochen <p>Als primärer Endpunkt der Phase 2 wurde die vollständige Heilung nach 4 Wochen definiert.</p> <p>Das Follow-up der Patienten betrug 48 oder 56 Wochen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 48 Wochen bei allen Patienten, die mit dem aktiven Medikament behandelt wurden sowie bei den Patienten der Vehikel-Kontrolle, die basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes eine vollständige Heilung nach den 8 Wochen erreicht hatten.</p> <p>Die Follow-up-Periode der Patienten der Kontrollgruppe ohne vollständige Heilung betrug 56 Wochen und beinhaltete eine 8-wöchige Behandlung mit Cenegermin ab Woche 9. Für diese aktive Behandlung erfolgte eine separate randomisierte Zuordnung der Patienten der Vehikel-Kontrolle zu den zwei Dosierungen.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Patienten mit NK im Stadium 2 (PED) oder 3 (Hornhautgeschwüre), bei denen nur ein Auge betroffen ist (Patienten, bei denen das kontralaterale Auge mit NK im Stadium 1 betroffen war, konnten ebenfalls eingeschlossen werden.) • NK im Stadium 2 oder 3 seit mindestens 2 Wochen und behandlungsresistent für konventionelle nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen (konservierungsmittelfreie künstliche Tränen, Gele oder Salben; Abbruch einer Therapie mit topischen Tropfen und Medikamente, die die Empfindlichkeit der Hornhaut vermindern können; therapeutische Kontaktlinsen)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Korneasensitivität (≤ 4 cm im Cochet-Bonnet-Ästhesiometer) innerhalb eines Epitheldefekts sowie außerhalb des Defekts in mindestens einem Korneaquadranten • Bestkorrigierter Fernvisus (BCDVA) ≤ 75 Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study-(ETDRS)-Buchstaben (bzw. $\geq +0,2$ LogMAR, $\leq 20/32$ Snellen oder $\leq 0,625$ Dezimalbruch) im betroffenen Auge • Keine objektivierbare Besserung der NK in den 2 Wochen vor Studieneinschluss <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • NK im Stadium 2 oder 3 in beiden Augen • Aktive okuläre (virale, bakterielle, fungale, protozoale) Infektion oder Entzündung ohne Bezug zur NK • Andere Augenerkrankung, die eine topische Therapie im betroffenen Auge erfordert • Gravierender Visusverlust im betroffenen Auge ohne Aussicht auf Verbesserung • Schirmer-Test ohne Anästhesie ≤ 3 mm/5 Minuten im betroffenen Auge • Ausgeprägte Blepharitis und/oder schwere Erkrankung der Meibom-Drüse im betroffenen Auge • Augenoperation einschließlich refraktiver Laserbehandlung vor weniger als 3 Monaten vor Studieneinschluss im betroffenen Auge (außer wenn eine Operation die NK verursacht hatte) • Vorhergehender chirurgischer Eingriff zur Therapie der NK außer Amnionmembrantransplantation • Verwendung von therapeutischen Kontaktlinsen oder Kontaktlinsen zur refraktiven Korrektur während der Studienbehandlungszeiträume im betroffenen Auge • Voraussichtliche Notwendigkeit einer punktuellen Okklusion während der Behandlungsperiode • Hornhautulkus im posterioren Drittel des kornealen Stromas, Hornhauteinschmelzung oder Korneaperforation im betroffenen Auge • Vorhandensein einer systemischen oder okulären Erkrankung, die den Effekt der Therapie oder die Beurteilung des Therapieeffekts beeinflussen könnte (z. B. progressive oder degenerative Hornhaut- oder Netzhauterkrankungen, Uveitis, Sehnervenentzündung, schlecht kontrollierter Diabetes, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, neoplastische Erkrankungen) • Notwendige oder antizipierte Dosisänderung von systemischer Medikation, die die Funktion des N. trigeminus beeinflusst (z. B. Neuroleptika, Antipsychotika und Antihistaminika) • Bekannte Hypersensitivität gegen eine Komponente der Studienmedikation • Arzneimittel-, Drogen- oder Alkoholabusus in der Anamnese • Einnahme einer Studienmedikation in den vier Wochen vor der Baselinevisite • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Frauen im gebärfähigen Alter, die zum Zeitpunkt der Studie schwanger sind oder werden wollen, stillen oder während der Studie nicht verhüten wollen
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Anzahl gescreenter Patienten: k. A.</p> <p>Anzahl eingeschlossener Patienten in die Interventions- und Kontrollgruppen:</p> <p><u>Phase 1</u></p> <p>Kohorte 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cenegermin 10 µg/ml: N=7 • Vehikel: N=2

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Kohorte 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cenegermin 20 µg/ml: N=7 • Vehikel: N=2 <p><u>Phase 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cenegermin 10 µg/ml: N=52 • Cenegermin 20 µg/ml: N=52 • Vehikel: n=52
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 32 Zentren in 6 europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Spanien und Großbritannien) haben Patienten rekrutiert.</p> <p>Zeitraum Erster Patient, erste Visite: 30. Januar 2013 Letzter Patient, letzte Visite: 19. Mai 2016</p> <p><u>Auswertungen der Studiendaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenbankschluss vom 17. Juni 2015 für die Analysen im Hauptstudienbericht: kontrollierte Behandlungsperiode plus ≥ 12 Wochen der Nachbeobachtung • Finaler Datenschnitt vom 19. Mai 2016 für die Analysen im Addendum des Studienberichtes: 12-Monats-Follow-up (48-Wochen-Follow-up bzw. 56-Wochen-Follow-up)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs nach 4 Wochen gemäß zentralem Reading Center</p> <p>Sekundäre Endpunkte <u>Bezogen auf die kontrollierte Behandlungsperiode</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung nach 4 Wochen gemäß Prüfarztbewertung • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung nach 6 und 8 Wochen gemäß zentralem Reading Center sowie gemäß Prüfarztbewertung • Anteil der Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing (Grad 0 der modifizierten Oxford-Skala) nach 4, 6 und 8 Wochen • Veränderung im BCDVA nach 8 Wochen im Vgl. zu Baseline • 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 nach 4, 6 und 8 Wochen gemessen mit Hilfe des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers • Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung von Baseline zu Woche 4, 6 und 8 (Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm, Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETRS-Buchstaben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation; Auftreten einer Infektion) • Zeit bis zum Beginn einer Verschlechterung • Globale Einschätzung durch den Prüfarzt nach 4 und 8 Wochen <p><u>Bezogen auf die Follow-up-Periode</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs an Woche 8/16, die in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 geheilt bleiben (d. h. kein Rezidiv des PED und/oder des Hornhautulkus)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der BCDVA zu den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 bei Patienten, die eine vollständige Heilung des PED oder des Hornhautulkus bis Woche 8/16 erreichten • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs an Woche 8/16, die eine Verbesserung der BCDVA um ≥ 15 Buchstaben in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 erzielten • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs an Woche 8/16 mit verbesserter oder keiner Veränderung der Hornhautsensitivität, die eine weitere Verbesserung oder keine Veränderung in den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 zeigten • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs an Woche 8/16, bei denen NK-Stadium 2 oder 3 zu den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 nicht wieder aufgetreten ist • Zeit bis zum Wiederauftreten des NK-Stadiums 2 oder 3 bei Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs an Woche 8/16 <p>Exploratorisch (im Protokoll definiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing (Grad 0 der modifizierten Oxford-Skala) an Woche 8/16, die ein vollständiges Hornhaut-Clearing zu den Wochen 20/28, 32/40, 44/52, 56/64 aufwiesen • Zeit bis zum vollständigen Hornhaut-Clearing • Zeit bis zum Beginn der Heilung (definiert als > 20 % Reduktion des größten Durchmessers der Läsionen) und Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß Prüfarzt • Veränderung im Schirmer-Test ohne Anästhesie zu Woche 4 und 8 • Veränderung in konfokaler Mikroskopie zu Woche 8 • Veränderung in der Osmolarität des Tränenfilms zu Woche 8 • Veränderung im NEI-VFQ-25 und EQ-5D zu Woche 8 • Vergleich der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zwischen Patienten mit und ohne punktuelle Okklusion an Woche 8
Subgruppenanalysen	<p>Im Protokoll war folgende Subgruppe für exploratorische Analysen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punktuelle Okklusion (ja/nein) <p>Post-hoc betrachtete Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punktuelle Okklusion (ja vs. nein) • Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (Weiße vs. Schwarze/Afroamerikaner vs. andere) • Stadium der Erkrankung (Stadium 2 vs. Stadium 3) • Ursache der NK (Herpesvirus-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung des Nervus trigeminus vs. systemische Erkrankungen vs. andere) • Ophthalmologische Begleitmedikation (ja vs. nein)

¹⁾ Zulassungskonforme Dosierung

Abkürzungen: BCDVA: Best corrected distance visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogen; k. A.: keine Angaben; LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; NEI-VFQ: National Eye Institute Visual Function Questionnaire; NK: Neurotrophe Keratitis; PED: persistierender Epitheldefekt

Das Studienprotokoll vom 19. Juli 2012 wurde vier Änderungen unterzogen. Die wesentlichen Änderungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die erste Protokolländerung erfolgte vor Einschluss des ersten Patienten.

Tabelle 2: Protokolländerungen der Studie NGF0212

Protokoll- version	Beschreibung
Version 2 vom 8.11.2012 Vor Einschluss des 1. Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung der Einschlusskriterien: Festlegung auf unilaterale Betroffenheit • Angabe, dass innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsende weitere Sicherheitsdaten gesammelt wurden • Klarstellung zur Definition „Verschlechterung“ und Modifizierung einer sekundären Wirksamkeitsvariablen • Ergänzung einer explorativen Wirksamkeitsvariable (Untersuchung der Patienten mit punktuellen und ohne punktuellen Verschluss) • Ergänzung, dass der Grad der Hornhauteinfärbung mit Fluorescein unter Verwendung der modifizierten Oxford-Skala beurteilt werden sollte • Ergänzung des Labors, das für die Verarbeitung, Lagerung und den Versand von Proben zuständig war, und des Reading Centers, das für die Sammlung, Klassifizierung und Auswertung der Hornhautfotos zuständig war
Version 3 vom 16.10.2013 Nach Einschluss des 1. Patienten am 30.01.2013	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung unter Ein- und Ausschlusskriterien: Einschluss von Patienten möglich, bei denen das kontralaterale Auge mit NK im Stadium 1 betroffen war • Ergänzung: zusätzlicher Behandlungszyklus mit Cenegermin bei Auftreten eines Rezidivs nach der 8-wöchigen Behandlung möglich • Erweiterung der Anforderungen an den Visus zu Baseline • Ergänzung zur Begleitmedikation: Behandlung mit konservierungsmittelfreien, antiviralen Augentropfen während der kontrollierten Behandlungsperiode bei Risiko einer Verschlechterung des NK-Stadiums möglich
Version 4 vom 2.3.2015 Nach Einschluss aller Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Endpunkten, u. a.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung des PED oder des Hornhautulkus an Woche 4 durch das zentrale Reading Center = primäre Variable ○ Bewertung des PED oder des Hornhautulkus durch den Prüfarzt an Woche 4¹⁾ = sekundäre Variable ○ Bewertung des PED oder des Hornhautulkus durch das Reading Center an Woche 6 und 8 = sekundäre Variablen ○ Anteil der Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing (Grad 0 auf der modifizierten Oxford-Skala) an Wochen 4, 6 und 8 = sekundäre Variable • Ergänzungen zum Umgang mit fehlenden Daten, u. a. Imputation mit <i>last observation carried forward</i> beim primären Endpunkt • Klarstellung zur getrennten Auswertung der beiden Studienphasen • Klarstellung: Datenbankschluss und Studienabschluss erfolgte, wenn der letzte Patient das 12-Wochen-Follow-up absolviert hat. Nach Datenbankschluss wurden die Patienten jedoch im Rahmen der 48- oder 56-Wochen-Follow-ups nachbeobachtet. Die während dieser Nachbeobachtungszeit gesammelten Langzeitdaten werden in einem Addendum des CSR beschrieben.
Version 5 vom 31.07.2015	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung zu den Visiten im Follow-up: Aufnahme von Photographien ohne Fluoresceinfärbung bei Nachweis einer kornealen Neovaskularisation während des 48- oder 56-wöchigen Follow-ups

¹⁾ Bis zu dieser Protokolländerung war dieser Endpunkt die primäre Variable.

Abkürzungen: CSR: Clinical study report; NK: Neurotrophe Keratitis; PED: Persistierender Epitheldefekt

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie NGF0212 Phase 2

Intervention	Kontrolle
Augentropfen Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> • 10 µg/ml Cenegermin (Interventionsgruppe A) • 20 µg/ml Cenegermin (Interventionsgruppe B) Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tropfen sechsmal pro Tag • Dauer: 8 Wochen^{1) 2)} 	Augentropfen in der gleichen Zusammensetzung wie die Prüfmedikation mit Ausnahme des Cenegermin (Vehikel) Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tropfen sechsmal pro Tag • Dauer: 8 Wochen Nachfolgende Behandlung eines Teils der Kontrollpatienten mit Cenegermin ^{2) 3)}
Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • Während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode: konservierungsmittelfreie topische Antibiotika und/oder antivirale Augentropfen • Neuroleptika, Antipsychotika und Antihistaminika waren während der Studie zulässig, wenn sie vor Ablauf von 30 Tagen vor Studienbeginn eingeleitet wurden und ihr Einsatz während der gesamten Behandlungsdauer der Studie stabil blieb. • Follow-up-Periode: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit vollständiger Heilung: künstliche Tränen ○ Patienten ohne vollständige Heilung nach Cenegermin-Behandlung: Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes 	
Nicht erlaubte Medikation Nach Einschluss in die Studie mussten die Patienten alle topischen ophthalmologischen Medikamente absetzen und durften nur die Studienmedikamente sowie die topischen ophthalmologischen Medikamente, die laut Studienprotokoll während der Behandlung mit den Studienmedikamenten erlaubt waren, verwenden.	

¹⁾ Nach der kontrollierten Behandlungsperiode konnten Patienten der Interventionsgruppen, die eine vollständige Heilung nach 8 Wochen erreichten, während des 48-wöchigen Follow-ups bei Auftreten einer Verschlechterung erneut 8 Wochen mit Cenegermin (in der randomisiert zugeteilten Dosierung) behandelt werden.

²⁾ Patienten, bei denen während der Cenegermin-Behandlung eine Krankheitsverschlechterung auftrat, beendeten die Studie und wurden nach Ermessen des Prüfarztes weiterbehandelt.

³⁾ Patienten der Kontrollgruppe, die keine vollständige Heilung nach 8 Wochen Vehikelbehandlung erreichten, wurden während der ersten 8 Wochen des 56-wöchigen Follow-ups mit Cenegermin behandelt. Für diese aktive Behandlung erfolgte eine separate randomisierte Zuordnung zu den 2 Dosierungen 10 µg/ml oder 20 µg/ml (= unkontrollierte Behandlungsperiode).

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie NGF0214

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Eine multizentrische, randomisierte, vehikelkontrollierte, doppelblinde Phase-2-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der 8-wöchigen Behandlung mit Cenegermin (20 µg/ml) bei Patienten mit NK im Stadium 2 oder 3. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • 20 µg/ml Cenegermin • Vehikel-Kontrolle Als primärer Endpunkt wurde (im Gegensatz zu Studie NGF0212) die vollständige Heilung nach 8 Wochen definiert. Das Follow-up der Patienten betrug 24 oder 32 Wochen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 24 Wochen bei allen Patienten der Interventionsgruppe sowie bei Patienten der Kontrollgruppe, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes eine vollständige Heilung nach den 8 Wochen erreicht hatten. Die Follow-up-

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Periode der Patienten der Kontrollgruppe ohne vollständige Heilung betrug 32 Wochen und beinhaltete eine 8-wöchige Behandlung mit Cenegermin (20 µg/ml) ab Woche 9. Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Patienten mit NK im Stadium 2 oder 3 mit einem oder zwei betroffenen Augen • NK im Stadium 2 oder 3 seit mindestens 2 Wochen und behandlungsresistent für mindestens eine konventionelle nicht-chirurgische Therapiemaßnahme (konservierungsmittelfreie künstliche Tränen, Gele oder Salben; Abbruch einer Therapie mit topischen Tropfen und Medikamente, die die Empfindlichkeit der Hornhaut vermindern können; therapeutische Kontaktlinsen) • Reduzierte Korneasensitivität (≤ 4 cm im Cochet-Bonnet-Ästhesiometer) innerhalb des PED oder Hornhautgeschwürs sowie außerhalb des Defekts in mindestens einem Korneaquadranten • Bestkorrigierter Fernvisus ≤ 75 Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study-(ETDRS)-Buchstaben (bzw. ≥ +0,2 LogMAR, ≤ 20/32 Snellen oder ≤ 0,625 Dezimalbruch) in dem/den betroffenen Auge/n • Keine objektivierbare Besserung der NK in den 2 Wochen vor Studieneinschluss <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive okulare (virale, bakterielle, fungale, protozoale) Infektion oder Entzündung ohne Bezug zur NK • Andere Augenerkrankung, die eine topische Therapie im betroffenen Auge erfordert • Schwerer Visusverlust ohne Aussicht auf Verbesserung • Schirmer-Test ohne Anästhesie ≤ 3 mm/5 Minuten im betroffenen Auge • Ausgeprägte Blepharitis und/oder schwere Erkrankung der Meibom-Drüse im betroffenen Auge • Augenoperation einschließlich refraktiver Laserbehandlung vor weniger als 3 Monaten vor Studieneinschluss (außer wenn eine Operation die NK verursacht hatte) • Vorhergehender chirurgischer Eingriff zur Therapie der NK außer Amnionmembrantransplantation • Voraussichtliche Notwendigkeit für eine Verwendung von therapeutischen Kontaktlinsen oder Kontaktlinsen zur refraktiven Korrektur während der Studienbehandlungszeiträume im betroffenen Auge • Voraussichtliche Notwendigkeit einer punktuellen Okklusion während der Behandlungsphase • Hornhautulkus im posterioren Drittel des kornealen Stromas, Hornhauteinschmelzung oder Korneaperforation im betroffenen Auge • Vorhandensein einer systemischen oder okularen Erkrankung, die den Effekt der Therapie oder die Beurteilung des Therapieeffekts beeinflussen könnte (z. B. progressive oder degenerative Hornhaut- oder Netzhauterkrankungen, Uveitis, Sehnervenentzündung, schlecht kontrollierter Diabetes, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, neoplastische Erkrankungen) • Notwendige oder antizipierte Dosisänderung von systemischer Medikation, die die Funktion des N. trigeminus beeinflusst (z. B. Neuroleptika, Antipsychotika und Antihistaminika) • Bekannte Hypersensitivität gegen eine Komponente der Studienmedikation • Arzneimittel-, Drogen- oder Alkoholabusus in der Anamnese

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme einer Studienmedikation in den vier Wochen vor der Baselinevisite • Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Frauen im gebärfähigen Alter, die zum Zeitpunkt der Studie schwanger sind oder werden wollen, stillen oder während der Studie nicht verhüten wollen
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Anzahl gescreenter Patienten: N=52</p> <p>Anzahl eingeschlossener Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe: Cenegermin 20 µg/ml: N=24 Vehikel: N=24</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 11 Zentren in den USA</p> <p>Zeitraum Erster Patient, erste Visite: 1. Mai 2015 Letzter Patient eingeschlossen: 8. Dezember 2015 Letzter Patient, letzte Visite: 6. August 2016</p> <p><u>Auswertungen der Studiendaten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht: 4-Wochen-Follow-up des letzten Patienten • Addendum zum Studienbericht: 24-Wochen-Follow-up bzw. 32-Wochen-Follow-up
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs nach 8 Wochen gemäß zentralem Reading Center <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs nach 8 Wochen gemäß Prüfarzt • Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs nach 4 und 6 Wochen gemäß zentralem Reading Center und Prüfarzt • Anteil der Patienten mit vollständigem Hornhaut-Clearing (Grad 0 der modifizierten Oxford-Skala) nach 4, 6 und 8 Wochen • Veränderung im BCDVA nach 8 Wochen im Vgl. zu Baseline • 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 nach 4, 6 und 8 Wochen gemessen mit Hilfe des Cochet-Bonnet-Ästhesiometers • Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung von Baseline zu Woche 8 (Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm, Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETRS-Buchstaben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation; Auftreten einer Infektion) • Globale Einschätzung durch den Prüfarzt <p>Exploratorische Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Anti-NGF-Antikörperbildung • Hämatologische Untersuchung, klinisch-chemische Untersuchung • Vitalzeichen • Okulare Verträglichkeit • Intraokularer Druck • Erweiterte Fundus-Ophthalmoskopie

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>Es waren keine Subgruppenanalysen a priori geplant.</p> <p>Für das Dossier post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punktuelle Okklusion (ja vs. nein) • Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (Weiße vs. Schwarze/Afroamerikaner vs. andere) • Stadium der Erkrankung (Stadium 2 vs. Stadium 3) • Ursache der NK (Herpesvirus-Infektionen vs. iatrogene NK vs. Schädigung des Nervus trigeminus vs. systemische Erkrankungen vs. andere) • Ophthalmologische Begleitmedikation (ja vs. nein)

Abkürzungen: BCDVA: Best corrected distance visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions-Fragebogen; LogMAR: Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; NEI-VFQ: National Eye Institute Visual Function Questionnaire; NK: Neurotrophe Keratitis; PED: persistierender Epitheldefekt

Das Studienprotokoll der Studie NGF0214 vom 1. April 2014 wurde drei Änderungen unterzogen. Die wesentlichen Änderungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die ersten beiden Protokolländerungen erfolgten vor Einschluss des ersten Patienten.

Tabelle 5: Protokolländerungen der Studie NGF0214

Protokollversion	Beschreibung
<p>Version 2 vom 3.12.2014</p> <p>Vor Einschluss des 1. Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung im primären Endpunkt (Variable, Bewertung und Zeitpunkt) • Änderung der Fallzahlplanung • Entfernung der vergleichenden Analyse von NGF0214 und NGF0212 und Ergänzung der Nicht-Unterlegenheitsbewertung der Formulierung mit Antioxidans und Cenegermin ohne Antioxidans • Verlängerung des Follow-up-Zeitraums auf 24 bzw. 32 Wochen • Ergänzung zu sekundären und explorativen Endpunkten
<p>Version 3 vom 27.04.2015</p> <p>Vor Einschluss des 1. Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Definition „vollständige Heilung“ für die primäre Variable (nach EMA-Definition) • Änderung in der Reihenfolge weiterer Endpunkte • Klarstellung zum Datenbankschluss: Datenbankschluss und Studienabschluss erfolgte, wenn der letzte Patient das 4-Wochen-Follow-up (Woche-12-Visite) absolviert hat. Nach Datenbankschluss wurden die Patienten jedoch im Rahmen der 24- oder 32-Wochen-Follow-ups nachbeobachtet. Die während dieser Nachbeobachtungszeit gesammelten Langzeitdaten werden in einem Addendum des CSR beschrieben. • Klarstellung zum Umgang mit fehlenden Daten in der primären Analyse
<p>Version 4 vom 19.04.2016</p> <p>Nach Einschluss aller Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Löschung der Spezifizierung der Läsionsgröße für vollständige Heilung für die primäre Variable • Berücksichtigung der FDA-Definition des Endpunktes vollständige Heilung, Anpassung in primärer Analyse, Definition der vollständigen Heilung, Methodik (separater SAP für USA)

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration, SAP: statistischer Analyseplan

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention der Studie NGF0214

Intervention	Kontrolle
<p>Augentropfen mit <u>20 µg/ml Cenegermin und Antioxidans Methionin</u></p> <p>Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tropfen sechsmal pro Tag • Dauer: 8 Wochen ^{1) 2)} 	<p>Augentropfen in der gleichen Zusammensetzung wie die Prüfmedikation mit Ausnahme des Cenegermin (Vehikel)</p> <p>Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Tropfen sechsmal pro Tag • Dauer: 8 Wochen <p>Nachfolgende Behandlung eines Teils der Kontrollpatienten mit Cenegermin^{3) 2)}</p>
<p>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode: konservierungsmittelfreie topische Antibiotika und/oder antivirale Augentropfen • Neuroleptika, Antipsychotika und Antihistaminika waren während der Studie zulässig, wenn sie vor Ablauf von 30 Tagen vor Studienbeginn eingeleitet wurden und ihr Einsatz während der gesamten Behandlungsdauer der Studie stabil blieb. • Während Follow-up-Periode: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit vollständiger Heilung: künstliche Tränen ○ Patienten ohne vollständige Heilung nach Cenegermin-Behandlung: Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes 	
<p>Nicht erlaubte Medikation</p> <p>Nach Einschluss in die Studie mussten die Patienten alle topischen ophthalmologischen Medikamente absetzen und durften nur die Studienmedikamente sowie die topischen ophthalmologischen Medikamente, die laut Studienprotokoll während der Behandlung mit den Studienmedikamenten erlaubt waren, verwenden.</p>	

¹⁾ Nach der kontrollierten Behandlungsperiode konnten Patienten der Interventionsgruppe, die eine vollständige Heilung nach 8 Wochen erreichten, während des 24-wöchigen Follow-ups bei Auftreten einer Verschlechterung erneut 8 Wochen mit Cenegermin behandelt werden.

²⁾ Patienten, bei denen während der Cenegermin-Behandlung eine Krankheitsverschlechterung auftrat (definiert als Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm, Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation oder einer Infektion), beendeten die Studie und wurden nach Ermessen des Prüfarztes weiterbehandelt.

³⁾ Patienten der Kontrollgruppe, die keine vollständige Heilung nach 8 Wochen Vehikelbehandlung erreichten, wurden während der ersten 8 Wochen des 32-wöchigen Follow-ups mit 20 µg/ml Cenegermin behandelt (= unkontrollierte Behandlungsperiode).

Abkürzungen: BCDVA: Best corrected distance visual acuity; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Die vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevant eingestufteten Endpunkte sind in Tabelle 7 abgebildet und den in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkten gegenübergestellt.

Tabelle 7: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Todesfälle	Mortalität	•	•
Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs <ul style="list-style-type: none"> gemäß EMA-Definition¹⁾ gemäß FDA-Definition¹⁾ 		•	○
Zeit bis zur vollständigen Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs		•	-
Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben		•	•
Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs als kombinierter Endpunkt aus <ul style="list-style-type: none"> 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 	Morbidität	•	-
Krankheitsverschlechterung: Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm		•	-
Krankheitsverschlechterung: Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben		•	-
Krankheitsverschlechterung: Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation		•	•
Krankheitsverschlechterung: Hornhautinfektion		•	•
Krankheitsverschlechterung: Hornhautvaskularisation, Herpes-Rezidiv, Keratopathia superficialis punctata, Bildung weiterer Hornhautläsionen, Rezidiv		•	-
Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS		•	•
NEI-VFQ-25	Lebensqualität	•	•
UE	Sicherheit	•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE		•	•
SUE, inklusive UE von besonderem Interesse		•	•
Okulare Verträglichkeit (VAS)		•	•

¹⁾ 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

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Abkürzungen: BCDVA: Best Corrected Distance Visual Acuity; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FDA: Food and Drug Administration; UE: unerwünschtes Ereignis; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire – 25 Items; PED: persistierender Epitheldefekt; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschtes Ereignis/e

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Endpunkte „Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA- bzw. FDA-Definition“ sowie „Zeit bis zur vollständigen Heilung“ für die Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Die Erhebung der Endpunkte erfolgte mittels bildgebender Methoden. Es liegen keine Nachweise zur Validität dieser Endpunkte als Surrogatparameter für einen entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt vor. Die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich dabei um einen primären Endpunkt handelt.

Des Weiteren wird der kombinierte Endpunkt Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs nicht berücksichtigt. Der Endpunkt setzt sich aus fünf Einzelkomponenten zusammen, von denen drei als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt werden:

- Vergrößerung der Läsion ≥ 1 mm: Analog zur Einschätzung des primären Endpunktes ist eine Größenveränderung der Läsion, erhoben mittels Fluoresceinfärbung der Hornhaut, nicht per se patientenrelevant. Nachweise zur Patientenrelevanz liegen nicht vor. Darüber hinaus wurden keine Quellen angegeben, die die Relevanz des Schwellenwertes ≥ 1 mm untermauern würden.
- Verschlechterung der BCDVA um > 5 ETDRS-Buchstaben: Eine Begründung für die Wahl des Schwellenwertes von > 5 ETDRS-Buchstaben liegt nicht vor. Eine Veränderung von 5 Buchstaben liegt in dem Messbereich, der in Studien als Test-Retestvariabilität der ETDRS-Sehtafel identifiziert wurde und damit Ausdruck von individuellen Tagesschwankungen der Sehschärfe und Messungenauigkeiten ist. Der Schwellenwert wird daher als eine nicht klinisch relevante Veränderung angesehen.
- Andere Gründe der Verschlechterung: Es wurde nicht vorab definiert, welche Ereignisse für diesen Endpunkt zusammengefasst werden sollten. Als andere Gründe für eine Krankheitsverschlechterung wurden Hornhautvaskularisation, Herpes-Rezidiv, Keratopathia superficialis punctata, Bildung weiterer Hornhautläsionen und Rezidiv dokumentiert. Unter diesen Endpunkt wurden qualitativ unterschiedliche Ereignisse zusammengefasst, die durch unterschiedliche Patientenrelevanz charakterisiert sind. Der Teilendpunkt „Andere Gründe“ stellt somit selbst einen kombinierten Endpunkt dar.

Die folgenden Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes werden als patientenrelevant beurteilt und für die Nutzenbewertung herangezogen:

- Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation
- Infektion der Hornhaut

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für NGF0212 und NGF0214 als unklar beurteilt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verzerrungspotential der kontrollierten Periode der Studien NGF0212 und NGF0214

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
NGF0212	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Unklar ⁶⁾
NGF0214	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Ja ⁵⁾	Unklar ⁶⁾

Anmerkung: Das Verzerrungspotential der Nachbeobachtungsperiode wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

¹⁾ Eine Liste mit fortlaufenden Nummern wurde von einer an der Studiendurchführung unbeteiligten Person erstellt und jede Nummer zufällig per Blockrandomisierung einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Das genauere Verfahren der Blockrandomisierung ist unklar.

Für die Phase 1 der NGF0212-Studie kann trotz adäquat erzeugter Randomisierungssequenz aufgrund der sehr geringen Gruppengröße nicht von balancierten Gruppen hinsichtlich der Patienteneigenschaften ausgegangen werden.

²⁾ Gruppenzuteilung mittels Interactive Web Response System

³⁾ Gemäß Protokoll waren die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal und das klinische Forschungspersonal des Sponsors während der kontrollierten Behandlungsperiode gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Studienmedikation wurde in identischen Boxen bereitgestellt und die Fläschchen der Prüfmedikation (NGF0212: beide Dosierungen) und die Fläschchen mit Vehikel hatten identisches Aussehen. Die Verblindung des Sponsors und des Personals, das die statistischen Auswertungen durchführten, blieb während der laufenden Studie aufrechterhalten. Die Entblindung erfolgte bei Datenbankschluss mit ≥ 12 Wochen des Follow-ups bei der Studie NGF0212 und mit ≥ 4 Wochen des Follow-ups bei der Studie NGF0214. Aufgrund der Anschlussbehandlung mit Cenegermin bei Kontrollpatienten ohne vollständige Heilung nach 8 Wochen war es möglich, dass die Gruppenzuteilung (aktives Medikament vs. Vehikel) für Patient und Prüfarzt nach der kontrollierten Behandlungsperiode aufgedeckt wurde.

Es ist unklar, ob die Verblindung der Patienten/Behandler während der kontrollierten Periode aufrechterhalten werden konnte: Sechs Patienten der Vehikelgruppe in NGF0214 brachen die kontrollierte Behandlungsperiode ab und wechselten direkt in die unkontrollierte Behandlungsperiode. Ein Grund für den Abbruch der kontrollierten Behandlungsperiode wurde nicht angegeben.

⁴⁾ Die Auswertungen der im Protokoll definierten Analysen wurden vorgenommen, so dass diesbezüglich kein Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Unklar ist, warum nicht für alle im Follow-up erhobenen Daten (z. B. NEI-VFQ-25) Auswertungen geplant waren und diesbezüglich auch nicht durchgeführt wurden.

⁵⁾ Hohe Drop-out-Raten: frühzeitiger Studienabbruch (während kontrollierter Behandlung oder während des Follow-ups) bei 37 % der Cenegermin-Patienten und 27 % der Kontrollpatienten in NGF0212 und bei 38 % der Cenegermin-Patienten und 33 % der Kontrollpatienten in NGF0214.

⁶⁾ Die Konsequenz der hohen Drop-out-Raten ist für die Ergebnisse je nach Endpunkt unterschiedlich (siehe Verzerrungspotential auf Endpunktebene).

Die Einschätzung zum Verzerrungspotential der einzelnen Endpunkte ist in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Studien NGF0212 und NGF0214

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Kontrollierte Behandlungsperiode					
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,2)}	Unklar

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß EMA- bzw. FDA-Definition	Ja	Ja	Nein	Nein ^{1,3)}	NGF0212: Niedrig/ NGF0214: Hoch
Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben	Ja	Ja	Nein	Nein ^{1,3)}	NGF0212: Niedrig/ NGF0214: Hoch
Krankheitsverschlechterung: Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,4)}	Hoch
Krankheitsverschlechterung: Hornhaut-Infektion	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,4)}	Hoch
Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,5)}	Hoch
NEI-VFQ-25	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,5)}	Hoch
Okulare Verträglichkeit (VAS)	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,6)}	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Ja ^{1,7)}	Hoch
Follow-up					
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁸⁾	Ja	Nein	Ja ^{9,10)}	Hoch

¹⁾ Hohe Raten an Studienabbruchern in NGF0212 und Therapieabbruchern in NGF0214:

In NGF0212-Phase 2 haben 13 Patienten unter Cenegermin (25 %) und 4 Patienten unter Vehikel (7,7 %) die Studie während der kontrollierten Behandlungsperiode abgebrochen. In der Interventionsgruppe war das Auftreten von UE der häufigste Grund dafür.

In Studie NGF0214 haben 6 Patienten der Cenegermingruppe (25,0 %) vs. 9 Patienten der Vehikelgruppe (37,5 %) die kontrollierte Behandlungsperiode abgebrochen, wobei der Behandlungsabbruch nicht gleichzusetzen ist mit einem Studienabbruch. Die Anzahl der Studienabbrucher in NGF0214 ist unklar. Von wie vielen Therapieabbruchern zur Visite an Woche 8 Daten erhoben werden konnten, ist unklar. Als Grund für den Therapieabbruch wurden UE bei 4 von 6 Therapieabbruchern in der Interventionsgruppe angegeben. Bei 6 der 9 Therapieabbrucher in der Vehikelgruppe wurde kein weiterer Grund dokumentiert als der Wechsel in die unkontrollierte Behandlungsperiode.

²⁾ Es ist unklar, inwieweit eine Nachverfolgung der Studienabbrucher für diesen Endpunkt erfolgte.

³⁾ Bei allen berücksichtigten Responderanalysen wurden fehlende Daten als Non-Response gewertet. Da der Anteil an Studienabbruchern in NGF0212 in der Interventionsgruppe höher ausfiel als in der Kontrollgruppe, wird mit der Non-Responder-Imputation für die Endpunkte vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs und Verbesserung der Sehschärfe eine konservative Schätzung für die Studie NGF0212 generiert. Für NGF0214 kann aufgrund fehlender Informationen (wie viele Patienten wurden aufgrund fehlender Daten als Nonresponder gewertet?) nicht abgeschätzt werden, ob die Non-Responder-Imputation eine konservative Schätzung ergibt.

⁴⁾ Es resultiert ein Risiko für Verzerrung durch fehlende Daten aufgrund der Studien- bzw. Therapieabbrüche (siehe ¹⁾).

⁵⁾ Rücklaufquoten für Studie NGF0212 Phase 1: Cenegermin: 100 %, Kontrolle: 50 %, Phase 2: Cenegermin: 79%, Kontrolle: 77 %; für NGF0214: Cenegermin: 75%, Kontrolle 63 %. Ausgehend von der hohen Rate an Therapie- bzw. Studienabbruchern sowie den geringen Rücklaufquoten besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.

- ⁶⁾ Rücklaufquote für Studie NGF0212 Phase 1: Cenegermin: 100%, Kontrolle: 50 %, Phase 2: Cenegermin: 81 %, Kontrolle: 77 %; für NGF0214: Cenegermin: 75 %, Kontrolle: 58 %. Ausgehend von der hohen Rate an Therapie- bzw. Studienabbruchern sowie den niedrigen Rücklaufquoten besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.
- ⁷⁾ Unterschiedlich hohe Studien- bzw. Therapieabbruchraten (siehe ¹⁾) zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Häufigste Ursache für einen frühzeitigen Therapieabbruch waren UE (mit Ausnahme von 6 Kontrollpatienten [25 %] in NGF0214, die frühzeitig in die unkontrollierte Behandlungsperiode wechselten).
- ⁸⁾ Aufgrund der Anschlussbehandlung mit Cenegermin bei Kontrollpatienten ohne vollständige Heilung nach 8 Wochen war es möglich, dass die Gruppenzuteilung (aktives Medikament vs. Vehikel) für Patient und Prüfarzt nach der kontrollierten Behandlungsperiode aufgedeckt wurde.
- ⁹⁾ Frühzeitiger Studienabbruch bei 37 % der Cenegermin-Patienten und 27 % der Kontrollpatienten in NGF0212 und bei 38 % der Cenegermin-Patienten und 33 % der Kontrollpatienten in NGF0214.
- ¹⁰⁾ 25 % bzw. 54 % der Kontrollpatienten in NGF0212 und NGF0214 erhielten während der unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin. Darüber hinaus erhielten während der 48- bzw. 24-wöchigen Nachbeobachtung einige Patienten aufgrund eines Wiederauftretens des PED/Ulkus eine erneute 8-wöchige Behandlung mit Cenegermin (NGF0212 Phase 1: n=1, Phase 2: n=7 (Gruppenverteilung unklar); NGF0214: n=2 (8,3 %) in Cenegermin-Gruppe, n=3 (12,5 %) in Kontrollgruppe).

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensions; ETRDS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FDA: Food and Drug Administration; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire – 25 Items; PED: persistierender Epitheldefekt; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschtes Ereignis/e

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 10–13.

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Todesfälle
Operationalisierung	Todesfälle wurden in der Studie im Rahmen der Sicherheitsbewertung (siehe unerwünschte Ereignisse, Tabelle 13) erfasst. Der Erhebungszeitraum umfasste die 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode (ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) und das Follow-up. Die Gesamtrate an Todesfällen, die während der kontrollierten Behandlungsperiode aufgetreten sind, wurden im Dossier, Modul 4 dargestellt.
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Der Endpunkt stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des gesamten Studienzeitraumes werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre
Operationalisierung	<p>Die vollständige Heilung des PED oder der Hornhautgeschwüre wurde in den Studien NGF0212 und NGF0214 mit Hilfe einer Anfärbung der Hornhaut mit Fluorescein und anschließender Fotodokumentation bestimmt. Fluorescein färbt Hornhautpartien, deren Epithel geschädigt ist. Dabei werden lebende Zellen gefärbt; abgestorbene Zellen verfärben sich nicht. Die Auswertungen der Hornhautfotographien erfolgten durch ein unabhängiges und verblindetes Reading Center. Daneben wurde die Einschätzung der vollständigen Heilung auch durch den Prüfarzt vorgenommen.</p> <p>Im Dossier wurden zwei Operationalisierungen der vollständigen Heilung vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Heilung = größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs < 0,5 mm (entspricht der Operationalisierung des primären Endpunkts in NGF0212 und NGF0214 sowie der EMA-Definition) • Vollständige Heilung = keine Färbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mehr vorhanden (<i>zero staining</i>) und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen (entspricht der FDA-Definition) <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Fluoresceinfärbungen der Hornhaut wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierte Behandlungsperiode: Baseline, Woche 1, 2, 3, 4, 6 und 8 • Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 erreicht haben: Woche 12, 20 und 32; in NGF0212 zusätzlich an Woche 44 und 56 ○ Für Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 nicht erreicht haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 9, 10, 11, 12, 14 und 16 (= unkontrollierte Behandlungsperiode) ▪ Woche 20, 28 und 40; in NGF0212 zusätzlich an Woche 52 und 64 <p>Fotographien der Fluoresceinfärbungen der Hornhaut wurden während der kontrollierten Behandlungsperiode zu Baseline, Woche 4, 6 und 8 angefertigt und, sofern die Spaltlampenuntersuchung eine vollständige Heilung anzeigt, auch zu den Zeitpunkten vor Woche 4. Analog dazu wurden die Fluoresceinfärbungen während der unkontrollierten Behandlungsperiode dokumentiert. Während der darauffolgenden Follow-up-Wochen erfolgte keine Fotodokumentation und die Beurteilung der vollständigen Heilung wurde durch den Prüfarzt anhand der Spaltlampenuntersuchung vorgenommen.</p> <p>Die im Dossier vorgelegte Operationalisierung bezieht sich auf den Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung nach 8 Wochen (gemäß beider Definitionen).</p> <p>Hinsichtlich Patientenrelevanz des Endpunktes verweist der pU auf die Folgen des PED und der Hornhautgeschwüre und argumentiert, dass ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden müsse, um irreparable Schäden für die Sehfunktion zu vermeiden. Eine Heilung sei demnach von hoher Patientenrelevanz.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität Die Auswertung der Photographien der Hornhauteinfärbung zur Beurteilung des Ausmaßes der Epitheldefekte erfolgte während der Behandlungsperiode verblindet</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>durch ein zentrales Reading Center. Die Beurteilung der Hornhauteinfärbung während des Follow-up wurde nur durch den Prüfarzt vorgenommen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Eine Erfassung des Endpunkts vollständige Heilung der PED oder der Hornhautgeschwüre mittels bildgebender Verfahren als Veränderung einer Fluoresceinfärbung der Hornhaut ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vom pU wurden keine Quellen angegeben, die die Validität des Endpunktes in der vorliegenden Operationalisierung als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen.</p> <p>Es existieren unterschiedliche Auffassungen darüber, welcher Färbegrad der Hornhaut mit einer vollständigen Heilung der Epitheldefekte gleichgesetzt werden kann. Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Definitionen der vollständigen Heilung der EMA und FDA wider. Während nach der FDA-Definition keine Färbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mehr vorhanden und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen sichtbar sein dürfen, zählt nach der EMA-Definition eine Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mit einem maximalen Durchmesser von < 0,5 mm als vollständige Heilung. In den vorliegenden Studien wurde primär der EMA-Definition gefolgt. Zusätzlich wurde die Auswertung des Endpunkts gemäß der FDA-Definition in der Studie NGF0212 im Rahmen einer Post-hoc-Analyse durchgeführt. In der Studie NGF0214 wurde der Endpunkt mit der dritten Protokolländerung vier Monate nach Einschluss des letzten Patienten als Reaktion auf eine FDA-Forderung aufgenommen.</p> <p>Insgesamt kann der Zusammenhang zwischen einer Veränderung in der Fluoresceinfärbung und der Krankheitsentwicklung bzw. dem Auftreten patientenrelevanter Folgeschäden nicht abschließend beurteilt werden. Informationen darüber, inwieweit Patienten mit entsprechendem Rückgang in der Fluoresceinfärbung langfristig davon profitieren, im Vergleich zu Patienten, die diesen Endpunkt nicht erreichen, liegen nicht vor. Zusammenfassend wird der Endpunkt vollständige Heilung in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht relevant zur Bewertung des Zusatznutzens eingestuft. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, werden die Ergebnisse dazu im Abschnitt 2.6.3 ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben
Operationalisierung	<p>Die Verbesserung der Sehschärfe (Best Corrected Distance Visual Acuity, BCDVA) wurde anhand der ETDRS-Sehtafel ermittelt.</p> <p>Die ETDRS-Sehtafel ist aus 14 Sehzeichenreihen mit jeweils 5 Buchstaben aufgebaut (insgesamt 70 Buchstaben), wobei die Größe der Buchstaben mit jeder Reihe abnimmt. Durch Ermittlung der Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben im Abstand von 4 Metern wurde der Visuswert zwischen 0,1 (20/200) und 2,0 (20/10) zu den entsprechenden Studienvisiten bestimmt. Wurden bei diesem Abstand weniger als 20 Buchstaben erreicht, wurde der Test bei einem Abstand von 1 m wiederholt, wobei nur die ersten 6 Zeilen gelesen wurden (30 Buchstaben).</p> <p>Die Berechnung des BCDVA-Scores wurde in den Studien laut SAP unterschiedlich durchgeführt:</p> <p>NGF0212:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Anzahl der korrekt identifizierten Buchstaben im 4-Meter-Abstand ≥ 20 ist, entspricht der BCDVA-Score der Anzahl der richtig gelesenen Buchstaben bei 4 Metern plus 30 [6 Zeilen á 5 Zeichen bei 1 m]. Die maximale Punktzahl ist 100 (=14*5+30).

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn die Anzahl der korrekt identifizierten Buchstaben im 4-Meter-Abstand < 20 ist, errechnet sich der BCDVA-Score aus der Anzahl der im 4-Meter-Abstand richtig gelesenen Buchstaben plus der Anzahl der im 1-Meter-Abstand richtig gelesenen Buchstaben. Die maximale Punktzahl ist 49 (=19+6*5). <p>NGF0214: Für die Analysen der Sehschärfe wurde der BCDVA-Score nur anhand der Buchstaben, die in einem Abstand von 4 Metern korrekt gelesen wurden, berechnet. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Sehschärfe. Der Sehtest sollte vor der Verabreichung von Augentropfen, die das Auge erweitern oder betäuben, durchgeführt werden. Die Verbesserung der Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (3 Buchstabenreihen) wurde als klinisch relevant angesehen und als Responsekriterium verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierte Behandlungsperiode: Baseline, Woche 1, 2, 3, 4, 6 und 8 • Follow-up: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 erreicht haben: Woche 12, 20 und 32; in NGF0212 zusätzlich an Woche 44 und 56 ○ Für Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 nicht erreicht haben: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 9, 10, 11, 12, 14 und 16 (= unkontrollierte Behandlungsperiode) ▪ Woche 20, 28 und 40; in NGF0212 zusätzlich an Woche 52 und 64 <p>Im Dossier wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 8 Wochen dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Durchführung des Sehtests ist nachvollziehbar. Da im Dossier, Modul 4 keine weiteren Informationen gegeben wurden, wird davon ausgegangen, dass die im Dossier vorgelegten BCDVA-Analysen auf den im SAP der Studien NGF0212 und NGF0214 definierten BCDVA-Score-Berechnungen basieren und damit die Operationalisierung zwischen den Studien unterschiedlich ist.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Die Erhebung der Sehschärfe anhand der ETDRS-Sehtafel ist ein etabliertes Verfahren. Das in Studie NGF0212 angewandte Vorgehen bei der BCDVA-Score-Berechnung entspricht den in der Literatur angegebenen Auswertungsmethoden [1,15]. Aus verschiedenen Untersuchungen liegen dazu Angaben zur Reliabilität vor. Dabei zeigte sich bei Patienten mit verschiedenen Augenerkrankungen, dass bei Wiederholungsmessungen Unterschiede (Test-Retest-Variabilität) in dem BCDVA-Score bis zu 5–10 Buchstaben auftreten können, die als Messungenauigkeiten bzw. Ausdruck von individuellen Tagesschwankungen der Sehschärfe interpretiert werden können und zufällige Fehler darstellen [1,2,14,15]. Dabei ist die Test-Retest-Variabilität abhängig von der Sehschärfe [2]. Es wird davon ausgegangen, dass mit der ETDRS-Sehtafel Veränderungen ab 10 Buchstaben reliabel gemessen werden können [13]. Welcher Grad an Veränderung im BCDVA-Score als klinisch relevant angesehen werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt. In klinischen Studien wird häufig eine Veränderung um 10–15 ETDRS-Buchstaben als Responsekriterium verwendet. Die FDA sieht eine Veränderung um ≥ 15 Buchstaben als klinisch relevant an [3].</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Eine Untersuchung zur klinischen Relevanz einer Veränderung identifizierte für AMD-Patienten bereits 5–7 Buchstaben als individuelle Responderschwelle [9]. Dabei ist zu beachten, dass die in dieser Studie eingeschlossenen AMD-Patienten eine geringere Beeinträchtigung des Visus aufwiesen (Baseline-BCDVA-Wert im Median 56 [Min; Max: 19; 82]) als die Patienten der vorliegenden Studienpopulation (Baseline-BCDVA-Wert in NGF0212 im Median 15 bzw. 34 (Min; Max: 0; 77)).</p> <p>Die Berechnung des BCDVA-Scores in NGF0214 (ausschließliche Berücksichtigung der im 4-Meter-Abstand korrekt gelesenen Buchstaben) entspricht nicht der in der Literatur angegebenen Score-Bildung. Für dieses Vorgehen wurden keine Untersuchungen zur Validität identifiziert. Es ist fraglich, ob die Sensitivität dieses Scores bei einer schlechteren Sehschärfe mit der üblichen Scorebildung vergleichbar ist. In Studie NGF0214 lagen die Baseline-Werte des BCDVA in den Gruppen im Median bei 0 und 8,5. Es ist zu vermuten, dass durch Vernachlässigung der in 1 Meter Abstand richtig gelesenen Buchstaben in diesem Sehschärfe-Bereich Bodeneffekte auftreten.</p> <p>Die vom pU angewendete Responderschwelle von ≥ 15 ETDRS-Buchstaben für den BCDVA-Score in der Operationalisierung der NGF0212 wird für die vorliegende Nutzenbewertung als geeignet angesehen. Aufgrund der Operationalisierung des BCDVA in der Studie NGF0214 wird die Responderschwelle von ≥ 15 ETDRS-Buchstaben für die Analysen in NGF0214 nicht angewendet.</p>
Endpunkt	Krankheitsverschlechterung: Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation
Operationalisierung	<p>Die Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation wurde als Bestandteil des kombinierten Endpunkts Verschlechterung der Erkrankung über die Behandlungsdauer von 8 Wochen bestimmt. Die Progression der Läsionstiefe wurde mittels Spaltlampe diagnostiziert. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt in Form der binären Ausprägung (ja/nein).</p> <p>Erhebungszeitpunkte Woche 1, 2, 3, 4, 6, 8</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation wurde dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die genaue Erhebungsprozedur ist unklar. Nähere Angaben zur Diagnostik der Hornhauteinschmelzung oder Perforation liegen nicht vor.</p> <p>Validität Die Erhebung erfolgte in der Behandlungsperiode verblindet durch den Prüfarzt.</p> <p>Patientenrelevanz: Eine Hornhauteinschmelzung und -perforation wird als patientenrelevantes Ereignis gewertet. Der Endpunkt wird für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen.</p>
Endpunkt	Krankheitsverschlechterung: Infektion der Hornhaut
Operationalisierung	<p>Die Infektion der Hornhaut wurde als Bestandteil des kombinierten Endpunkts Verschlechterung der Erkrankung über die Behandlungsdauer von 8 Wochen bestimmt. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt mittels Spaltlampenuntersuchung als binäre Variable (ja/nein).</p> <p>Erhebungszeitpunkte Woche 1, 2, 3, 4, 6, 8</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Der Anteil der Patienten mit einer Infektion der Hornhaut wurde dargestellt.
Bewertung	<p>Operationalisierung: Unklar ist, anhand welcher Kriterien die Diagnostik einer Infektion erfolgte. Nähere Angaben zur Erhebungsprozedur liegen nicht vor.</p> <p>Validität: Die Erhebung erfolgte in der Behandlungsperiode verblindet durch den Prüfarzt.</p> <p>Patientenrelevanz: Die Hornhautinfektion wird als patientenrelevantes Ereignis gewertet. Der Endpunkt wird für die Bewertung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen.</p>
Endpunkt	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) wurde zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes herangezogen.</p> <p>Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>NGF0212</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline, Woche 8 und 56/64 • Zusätzlich Woche 16 bei Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 nicht erreicht haben und nachfolgend die 8-wöchige Cenegermin-Behandlung erhielten <p>NGF0214:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline, Woche 8 und Woche 24/32 • Woche 12 bei Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe mit vollständiger Heilung an Woche 8 • Woche 16 und 20 bei Patienten der Kontrollgruppe ohne vollständige Heilung an Woche 8 <p>Die Ergebnisse nach 8 Wochen der kontrollierten Behandlungsperiode wurden im Dossier präsentiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Gruppenunterschiede wurde Hedges g berechnet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Die EQ-5D-VAS wird als valide und patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Endpunkt	NEI-VFQ-25
Operationalisierung	<p>Bei dem NEI-VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire mit 25 Items) handelt es sich um einen Fragebogen zur Messung der visusbezogenen Lebensqualität [11]. Er kann interviewbasiert angewendet oder vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Der NEI-VFQ-25 besteht aus 25 Fragen mit variierenden Antwortkategorien zwischen 2 und 10 Optionen. Eine Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand (1 = ausgezeichnet bis 5 = schlecht) wird als alleinstehendes Merkmal betrachtet und ist in der Gesamtpunktzahl nicht inbegriffen. Folgende Domänen wurden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Sehkraft (1 Frage; 1 = ausgezeichnet bis 6 = vollständig blind) • Augenschmerzen (2 Fragen) • Nahsicht (3 Fragen; 1 = keine Schwierigkeiten bis 6 = aus anderen Gründen aufgehört oder kein Interesse) • Fernsicht (3 Fragen) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Fragen) • Psychisches Befinden (4 Fragen) • Ausübung sozialer Rollen (2 Fragen) • Abhängigkeit von Anderen (3 Fragen) • Probleme mit dem Autofahren (3 Fragen) • Farbsehen (1 Frage) • Peripheres Sehen (1 Frage) <p>Der Bezugszeitraum ist unbestimmt. Innerhalb der Studien NGF0212 und NGF0214 wurde ein selbstausfüllbarer Fragebogen eingesetzt und darauf basierend der Gesamtscore berechnet. Für die Auswertung wurde gemäß dem Manual eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 100 berechnet, wobei der Wert 100 keine Einschränkungen und ein normales Sehvermögen darstellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>NGF0212:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline, Woche 8 und 56/64 • Zusätzlich Woche 16 bei Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 nicht erreicht haben und nachfolgend die 8-wöchige Cenegermin-Behandlung erhielten <p>NGF0214:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline, Woche 8 • Woche 12 bei Patienten der Interventionsgruppe und Vehikelpatienten mit vollständiger Heilung • Woche 16 und 20 bei Patienten der Kontrollgruppe ohne vollständige Heilung <p>Die Ergebnisse nach 8 Wochen der kontrollierten Behandlungsperiode wurden im Dossier präsentiert. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Gruppenunterschiede wurden Hedges g berechnet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Der NEI-VFQ-25 wurde als Kurzversion aus dem National Eye Institute Visual Function Questionnaire mit 51 Items entwickelt und validiert [11]. Die Studienpopulation zur Entwicklung und Validierung des NEI-VFQ-25 umfasste Patienten mit mindestens einer der folgenden Augenerkrankungen: altersbedingte Katarakt, altersbedingte Makuladegeneration, diabetische Retinopathie, primäres Offenwinkelglaukom und Zytomegalievirus-</p>

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>Retinitis [11]. Untersuchungen zur Änderungssensitivität bei AMD, Sehschärfever-schlechterung und Linsentrübung liegen vor [10].</p> <p>Daten zur Validität in der Indikation Neurotrope Keratitis konnten nicht identifiziert werden. In bisherigen Validierungsstudien wurde der NEI-VFQ-25 im Interview ange-wendet. Forschungsergebnisse zu psychometrischen Eigenschaften der Version zum Selbstausfüllen liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass die vorliegenden Daten zur Validität und Reliabilität übertragbar sind.</p> <p>Insgesamt wird der NEI-VFQ-25 als reliabel und valide zur Messung der visus-bezogenen Lebensqualität eingeschätzt. Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Therapieabbrüche aufgrund von UE
Operationalisierung	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis (neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes UE), welches zeitlich mit der Studienbe-handlung assoziiert ist, unabhängig davon, ob es mit der Behandlung in Zusammen-hang steht oder nicht.</p> <p>Jedes ungünstige Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes) oder Symptom wurde während des Studienzeitraums ab Unterzeichnung der Einwilligungs-erklärung zu jeder Visite der kontrollierten Behandlungsperiode und des anschließenden Follow-ups als UE erfasst. Die Dokumentation erfolgte nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß MedDRA (Version 15.1).</p> <p>Die UE wurden nach Schweregrad eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht (Grad 1): leicht tolerierbare Symptome, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten (akzeptabel) • Moderat (Grad 2): gewisse Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten, Beschwerden behindern normale Aktivität (störend) • Severe (Grad 3): erhebliche Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten (verursacht Arbeitsunfähigkeit und Unvermögen, die täglichen Aktivitäten auszuüben (nicht akzeptabel). <p>Berichtet wurden <i>treatment-emergent adverse events</i>; diese wurden als UE definiert, die ab Beginn der Einnahme der Studienmedikation aufgetreten sind.</p> <p>Die UE wurden getrennt für folgende Studienperioden ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierte Behandlungsperiode (8 Wochen) • Unkontrollierte Behandlungsperiode (8 Wochen) • (behandlungsfreies) Follow-up (48 Wochen in NGF0212 bzw. 24 Wochen in NGF0214). <p>Im Dossier, Modul 4 wurden Ergebnisse folgender UE für die 8-wöchige kontrollierte Behandlungsperiode dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • Schwerwiegende UE • UE von besonderem Interesse (visusbedrohende Ereignisse)

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</i> Ein SUE ist definiert als UE, das zum Tode führte, als lebensbedrohlich einzustufen war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) war. Darüber hinaus wurden UE von besonderem Interesse als SUE klassifiziert.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse – Visusbedrohende Ereignisse:</i> UE von besonderem Interesse sind Ereignisse, die sowohl für die Indikation als auch für das zu bewertende Arzneimittel der betrachteten Produktklasse charakteristisch angesehen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, welches eine Verschlechterung der Sehschärfe um > 30 ETDRS-Buchstaben oder > +0,6 LogMAR (im Vergleich zur letzten Beurteilung der Sehschärfe) zur Folge hatte und > 1 Stunde andauerte • UE, welches eine so starke Verschlechterung der Sehschärfe zur Folge hatte, dass maximal nur noch eine Lichtwahrnehmung möglich war, die > 1 Stunde andauerte • UE, welches eine chirurgische Intervention erforderlich machte (z. B. konventionelle Operation, Glaskörperpunktion oder Biopsie mit intravitrealen Injektionen von Antiinfektiva, Laser oder Kryoretinopexie mit Gas), um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern • UE, welches mit schweren intraokularen Entzündungen assoziiert war • UE, welches nach Meinung des Prüfarztes eine medizinische Behandlung erforderte, um einen andauernden Verlust der Sehkraft zu verhindern.
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Unerwünschte Ereignisse bilden patientenrelevante Effekte ab. Die Gesamtrate der UE wird in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt, da gemäß Operationalisierung darin auch Ereignisse zusammengefasst sind, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die dokumentierten UE auch krankheitsbedingte UE im Sinne einer Krankheitsprogression umfassen. Das trifft vor allem (aber nicht ausschließlich) für die UE von besonderem Interesse zu. Bezüglich der UE von besonderem Interesse ist kritisch anzumerken, dass keine separaten Daten für die fünf definierten visusbedrohenden Ereignisse vorliegen, sondern nur Ergebnisse über alle UE von besonderem Interesse zusammen berichtet wurden.</p>
Endpunkt	Okulare Verträglichkeit (VAS)
Operationalisierung	Die okulare Verträglichkeit wurde über 7 unterschiedliche Symptome (Fremdkörpergefühl, Brennen oder Stechen, Juckreiz, Augenschmerzen, klebriges Gefühl, verschwommenes Sehen, Lichtscheu) mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Dabei beurteilte der Patient die entsprechenden Symptome auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 100 (stärkste vorstellbare Empfindung) für das betroffene Auge (NGF0212) bzw. pro Auge (NGF0214). Die Datenerhebung erfolgte vor jeder Augenuntersuchung.

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Neben den Einzelscores wurde ein Gesamtscore als Mittelwert aus den 7 Einzelscores berechnet, der die okulare Verträglichkeit insgesamt repräsentiert.</p> <p>In Studie NGF0212 wurde in Fällen, in denen nicht für alle 7 Symptome ein individueller VAS-Score vorlag, der Gesamtscore aus den vorhandenen Symptomscores berechnet.</p> <p>In Studie NGF0214 wurde bei fehlenden Werten für einzelne Symptome der Gesamtscore als Mittelwert aus den vorhandenen Symptomscores berechnet, wenn Daten von mindestens 5 Einzelscores vorlagen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Kontrollierte Behandlungsperiode: Baseline, Woche 2, 4, 6 und 8</p> <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten der Interventionsgruppe und Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 erreicht haben: Woche 12, 20 und 32; in NGF0212 zusätzlich an Woche 44 und 56 • Für Patienten der Kontrollgruppe, die den Endpunkt vollständige Heilung an Woche 8 nicht erreicht haben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Woche 10, 12, 14 und 16 (= unkontrollierte Behandlungsperiode) ○ Woche 20, 28 und 40; in NGF0212 zusätzlich an Woche 52 und 64 <p>Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Gruppenunterschiede wurde das Hedges g berechnet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Die Auswahl der Symptome für die Abbildung der okularen Verträglichkeit wurde nicht begründet und auch nicht mit Literatur belegt. Generell erscheinen die ausgewählten Symptome jedoch plausibel.</p> <p>Bei fehlenden Werten wird der Gesamtscore aus den vorhandenen Symptomscores berechnet. In der Studie NGF0212 wird dabei keine Untergrenze festgelegt, wie viele Einzelscores vorhanden sein müssen, damit der Gesamtscore berechnet werden kann. In der Studie NGF0214 liegt diese Grenze bei 5. Generell fehlt der Nachweis, dass das Konstrukt der okularen Verträglichkeit zuverlässig mit weniger als 7 Einzelskalen gemessen werden kann. Darüber hinaus ist je nach Ursache der fehlenden Daten eine Verzerrung möglich. In der Studie NGF0212 werden allerdings keine fehlenden Werte in den Einzelskalen berichtet. Daher hat die fehlende Untergrenze für die vorliegende Nutzenbewertung keine Relevanz.</p> <p>Einige der erfragten Symptome stellen gleichzeitig Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung dar. Demzufolge ist anzunehmen, dass der Endpunkt okulare Verträglichkeit gleichzeitig Aspekte der Kategorie Sicherheit und der Kategorie Morbidität abbildet.</p> <p>Die okulare Verträglichkeit stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

2.5.4 Statistische Methoden

Bei den Studien NGF0212 und NGF0214 handelt es sich um Überlegenheitsstudien im RCT-Design über 8 Wochen mit anschließendem Follow-up.

In die Studie NGF0212 wurden nur Patienten eingeschlossen, die an einem Auge mit NK Stadium 2–3 erkrankt waren. In die Studie NGF0214 konnten auch Patienten eingeschlossen werden, bei

denen beide Augen an NK Stadium 2–3 erkrankt waren. Für den Fall, dass beide Augen betroffen waren, wurde in die Wirksamkeitsanalyse nur das am stärksten betroffene Auge einbezogen, während in der Sicherheitsanalyse beide Augen berücksichtigt wurden. Die Wahl des Studienauges wurde durch den Prüfarzt festgelegt. Wenn beide Augen gleich stark betroffen waren, wurde das rechte Auge untersucht.

2.5.4.1 Fallzahlplanung

Studie NGF0212:

Phase 1:

Für Phase 1 wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt.

Phase 2:

Die Fallzahlberechnung beruht auf dem primären Endpunkt vollständige Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs, beurteilt durch das zentrale Reading Center auf Grundlage von Bildaufnahmen der Hornhaut mit Fluoresceinfärbung (Durchmesser kleiner 0,5 mm).

Die folgenden Annahmen wurden getroffen:

- 2 geplante Vergleiche (Cenegermin 10 µg/ml vs. Vehikel und Cenegermin 20 µg/ml vs. Vehikel)
- Vollständige Heilung (ja/nein) von 60 % der Patienten in den Cenegermin-Gruppen nach 4 Wochen
- Vollständige Heilung (ja/nein) von 30 % der Patienten in der Vehikel-Kontrollgruppe nach 4 Wochen
- Chi-Quadrat-Test
- Korrektur des α -Fehlers für Multiplizität gemäß Pocock-Methode: 2-seitiges Signifikanzniveau von 0,0294, Power von 80 %
- Drop-out-Rate von 10 %

Daraus ergab sich eine Anzahl von 156 Patienten (1:1:1 verteilt auf die drei Gruppen: Cenegermin 10 µg/ml, Cenegermin 20 µg/ml, Vehikel), welche in die Studie eingeschlossen werden sollten.

Studie NGF0214:

Die Fallzahlplanung beruht ebenfalls auf dem Endpunkt vollständige Heilung und basiert auf der Annahme, dass Cenegermin (20 µg/ml) der Vehikel-Kontrolle überlegen ist. Folgende Annahmen wurden weiterhin getroffen:

- Vollständige Heilung (ja/nein) von 70 % der Patienten in der Cenegermin-Gruppe nach 8 Wochen
- Vollständige Heilung (ja/nein) von 30 % der Patienten in der Vehikel-Kontrollgruppe nach 8 Wochen
- Power 80 %, 1-seitiges Signifikanzniveau in Chi-Quadrat-Test (Signifikanzniveau wurde nicht angegeben)

Daraus ergab sich eine benötigte Fallzahl von 38 Patienten (19 je Studienarm). Angaben zu weiteren Annahmen, z. B. bezüglich Drop-out-Quote, liegen nicht vor. Als Fallzahl für die

Randomisierung wurden 48 Patienten festgelegt. Das entspricht einer Erhöhung um 26 % von der ursprünglich benötigten Fallzahl.

2.5.4.2 Studienpopulationen

Studie NGF0212:

ITT-Population: schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Die Patienten wurden der Behandlungsgruppe zugeordnet, in die sie randomisiert wurden.

Safety-Population: schloss alle Patienten ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments bekamen. Die Patienten wurden anhand ihrer Behandlung einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Für die Studie NGF0212 ist zusätzlich definiert worden, dass falls einem Patienten irrtümlich eine falsche Behandlung verabreicht wurde, er der Behandlungsgruppe zugeordnet wird, in die er randomisiert wurde.

2.5.4.3 Deskriptive Statistik

Charakteristika der Studienpopulation wurden als Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum für kontinuierliche Variablen beschrieben und als Anzahl und prozentualer Anteil für kategoriale Variablen dargestellt. Im SAP wurde angegeben, dass die Beschreibung der Studienpopulation in der Studie NGF0212 in der Safety-Population erfolgt, während sie in der Studie NGF0214 in der ITT-Population erfolgt.

2.5.4.4 Statistische Modelle und Tests

Für die Phase 1 der Studie NGF0212 wurden keine statistischen Tests durchgeführt.

Für den primären Endpunkt wurde in der Studie NGF0212 das Signifikanzniveau auf 0,0294 festgelegt, um für die Testung von 2 Dosierungen zu korrigieren. In der Studie NGF0214 wurde im SAP das zweiseitige Signifikanzniveau für die primäre Analyse auf 0,10 festgelegt. Für die Nutzenbewertung werden jedoch für alle Analysen, inklusive der primären Analyse, ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde gelegt.

Die primäre Analyse (Heilung [ja/nein]) wurde mit Hilfe eines 2x2 Chi-Quadrat-Tests in der ITT-Population durchgeführt. Im Falle von fehlenden Daten zum gewählten Zeitpunkt wurden die fehlenden Werte mit der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ersetzt. Für die Nutzenbewertung wurde diese Analyse nicht herangezogen, sondern die konservativere Analyse verwendet, in der fehlende Werte als Therapieversagen gewertet wurden. War eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nicht möglich (z. B. Häufigkeit in einzelnen Zellen < 5), wurde der Exakte Fisher-Test angewendet. Als Effektschätzer werden im SAP die Differenz im Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung zwischen Cenegermin- und Vehikelgruppe und Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten mit vollständiger Heilung in der jeweiligen Gruppe definiert. Im Dossier wurden zusätzlich RR, OR und ARR berechnet. Für die Nutzenbewertung werden die RR herangezogen.

Sekundäre Endpunkte:

- Für kontinuierliche Endpunkte (Sehschärfe [BCDVA], NEI-VFQ-25, EQ-5D) wurde die Änderung von Baseline zu Woche 8 in allen Patienten der ITT-Population mit verfügbaren Daten zu beiden Zeitpunkten analysiert. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Das Modell enthielt die Behandlung und den jeweiligen

Baseline-Wert als fixe Effekte. Adjustierte Mittelwerte und der korrespondierende Standardfehler wurden berechnet.

- Responderanalyse: Verbesserung der Sehschärfe (BCDVA) um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test analog zu primärer Analyse

Explorative Endpunkte/Sicherheit:

In beiden Studien wird die Änderung in den Einzel- und Gesamtscores für die okulare Verträglichkeit von Baseline zu Woche 2, 4, 6 und 8 berechnet. In Studie NGF0212 erfolgt die Analyse mit Hilfe von ANCOVA-Modellen für wiederholte Messungen anhand der Daten der Phase 2. Das Modell enthielt die Behandlung, den Zeitpunkt, und Behandlung * Zeitpunkt Interaktion als feste Effekte. In Studie NGF0214 wurden gemischte Modelle für wiederholte Messungen für die Analyse genutzt, die wie folgt definiert wurden: modelliert wird der Unterschied zu Baseline zu verschiedenen Zeitpunkten auf Ebene der Patienten, Behandlung wird als Faktor definiert, es werden Terme für den Zeitpunkt (Woche 2, 4, 6 und 8) und eine Behandlung * Zeit Interaktion berücksichtigt. Die adjustierte mittlere Änderung zu Baseline mit dem zugehörigen Standardfehler wurde berichtet. In die Analyse werden nur Patienten der Sicherheitspopulation mit einem Baseline-Wert eingeschlossen.

Die Daten aus der Follow-up-Periode wurden nur deskriptiv dargestellt. Ein formaler Test auf Unterschiede erfolgte nicht.

Metaanalyse NGF0212/NGF0214

Die der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien NGF0212 (Phase 2) und NGF0214 wurden mit Hilfe einer Metaanalyse im Dossier gepoolt. Die hinreichende Vergleichbarkeit der Intervention (trotz Zusatz von Methionin in NGF0214) wurde vom pU als Reaktion auf eine Forderung der EMA in einer Inter-Study-Analyse gezeigt [7]. Auf die Ergebnisse der Inter-Study-Analyse wird innerhalb der Nutzenbewertung nicht eingegangen.

Die Beschreibung der statistischen Methodik zur Metaanalyse wurde dem Dossier, Modul 4 entnommen: Es wurden Modelle mit zufälligen Effekten (DerSimonian und Laird) und festen Effekten berechnet. Für binäre Endpunkte wurden RR (und OR und ARR) als Effektmaße dargestellt. Bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % in mindestens einem Studienarm wurde anstelle des Relativen Risikos das Peto-OR verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurden Differenzen der Least Squares Mean berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des 95%-Konfidenzintervalls (KI) in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Für den Fall, dass sich keine aussagekräftigen Irrelevanzgrenzen für den Gruppenvergleich approximieren ließen und keine Responderanalysen vorlagen, wurden zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges g) berechnet. Als Irrelevanzgrenze für das Hedges g wurde 0,2 herangezogen. Für den „time to event“-Endpunkt wurden die Ergebnisse anhand des Hazard Ratios (HR) dargestellt, inklusive Kaplan-Meier-Plots. Für die Metaanalysen der Hazard Ratios wurde der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode zusammengefasst.

Um alle verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, wurden für die Nutzenbewertung Metaanalysen unter Verwendung der Ergebnisse aus den Studien NGF0212-Phase 1, NGF0212-Phase 2 und NGF0214 durchgeführt. Hierfür wurden Modelle mit festen Effekten (Inverser-Varianz-Ansatz) berechnet, da die Studien im Hinblick auf Intervention, Studienpopulation, Studiendesign, Endpunkte

und Dauer sehr ähnlich waren und nur selten und in geringem Maße Heterogenität auftrat. RR mit 95%-KI sowie I^2 als Heterogenitätsmaß werden angegeben.

2.5.4.5 Sensitivitätsanalyse

In beiden Studien waren verschiedene Sensitivitätsanalysen für die Imputation fehlender Werte in der primären Analyse vorgesehen. Da der Endpunkt nicht bewertungsrelevant ist, werden diese in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Zusätzlich wurde in der Studie NGF0214 eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die ein Studienzentrum ausschloss, welches zwischenzeitlich wegen Nichteinhaltung des Protokolls geschlossen wurde.

2.5.4.6 Subgruppenanalysen

Nur in Studie NGF0212 wurde eine Subgruppenanalyse für den punktuellen Verschluss prä-spezifiziert.

Im Dossier wurden Ergebnisse für post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen berichtet. Für die Interaktionstests wird ein α von 0,05 herangezogen. Für das Phase-1-Segment der Studie NGF0212 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die geringe Anzahl an Patienten und die damit einhergehenden sehr geringen Ereigniszahlen keine sinnvoll interpretierbaren Analysen erlauben.

Metaanalyse von Subgruppeneffekten:

In Hinblick auf Subgruppenanalysen wurden neben den Interaktionstests auf Einzelstudienbene auch Interaktionstests auf der Ebene der Metaanalyse durchgeführt und im Dossier berichtet. Der Gesamtschätzer wurde nur dann zur Bewertung des Zusatznutzens interpretiert, wenn keine zu große Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wurde ein p-Wert kleiner 0,2 für den Heterogenitätstest zugrunde gelegt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es werden nachfolgend die Ergebnisse der Intervention mit 20 $\mu\text{g/ml}$ Cenegermin im Vergleich zur Vehikelkontrolle dargestellt. Die Ergebnisse des Interventionsarms der nicht zulassungskonformen Dosierung (10 $\mu\text{g/ml}$) werden nicht berücksichtigt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulationen

In der Kohorte 1 des Phase-1-Segments der NGF0212-Studie wurden 7 Patienten zu 20 $\mu\text{g/ml}$ Cenegermin und 2 Patienten zu Vehikelkontrolle randomisiert. Für die 2 Patienten der Vehikelgruppe liegen die Informationen zum Patientenfluss nicht separat vor, sondern nur gemeinsam mit den Angaben der Kontrollpatienten der Kohorte 2 ($n=2$), in der die nicht zugelassene Dosierung untersucht wurde. Von den insgesamt 4 Kontrollpatienten haben 2 Patienten an oder vor Woche 8 die Studie abgebrochen. Kein Patient der Vehikelkontrolle erhielt Cenegermin während der anschließenden unkontrollierten Behandlungsperiode. Von den 7 Patienten, die zu 20 $\mu\text{g/ml}$ Cenegermin randomisiert wurden, haben 5 Patienten die Studie beendet und 2 Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen (jeweils 1 Patient in der kontrollierten Behandlungsperiode und im Follow-up).

Allgemeine Informationen zum Patientenfluss in den Studien NGF0212 (Phase 2) und NGF0214 sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben zu den Studien NGF0212 (Phase 2) und NGF0214

Studie	NGF0212 Phase 2		NGF0214 Phase 2	
	Cenegermin n (%)	Vehikel n (%)	Cenegermin n (%)	Vehikel n (%)
Randomisierte Patienten	52	52	24	24
Patienten mit mindestens 1 Dosis	52 (100)	52 (100)	23 (95,8) ¹⁾	24 (100)
Frühzeitiger Abbruch der Studie (während der kontrollierten Behandlungsperiode oder dem Follow-up ²⁾)	19 (36,5)	14 (26,9)	9 (37,5)	8 (33,3)
<i>Gründe:</i>	N=19	N=14	N=9	N=8
Tod	k. A.	k. A.	1 (4,2)	0
UE	9 (47,4)	2 (14,3)	6 (25,0)	3 (12,5)
Fehlende Wirksamkeit	1 (5,3)	1 (7,1)	0	3 (12,5)
Lost to Follow-up	2 (10,5)	2 (14,3)	0	0
Gründe nicht in Bezug zu UE	1 (5,3)	1 (7,1)	0	0
Non-Compliance	0	0	0	1 (4,2)
Andere	6 (31,6)	8 (57,1)	2 (8,3)	1 (4,2)
Studienabbruch während kontrollierter Behandlungsperiode	13 (25,0)	4 (7,7)	k. A.	k. A.
Abbruch der kontrollierten Behandlungsperiode ³⁾	k. A.	k. A.	6 (25,0)	9 (37,5)
<i>Gründe für Studienabbruch während kontr. Behandlung/ Abbruch der kontrollierten Behandlungsperiode</i>	N=13	N=4	N=6	N=9
UE	9 (69,2)	1 (25,0)	4 (66,7)	3 (33,3)
Fehlende Wirksamkeit	1 (7,7)	0	0	0
Gründe nicht in Bezug zu UE	1 (7,7)	1 (25,0)	0	0
Andere	2 (15,4)	2 (50,0)	02 (33,3) ¹⁾	0
Frühzeitiger Wechsel in unkontrollierte Behandlungsperiode	n. z.	k.A.	n. z.	6 (66,6)
Eintritt in unkontrollierte Behandlungsperiode mit 20 µg/ml Cenegermin	n. z.	13 (25,0)	n. z.	13 (54,1)
Studienabbruch während unkontrollierter Behandlungsperiode	n. z.	0	n. z.	2 (8,3)

¹⁾ Ein Patient wurde zur Cenegermin-Gruppe randomisiert, obwohl er nicht den Einschlusskriterien entsprach. Er hat die Studie sofort abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten.

²⁾ Follow-up-Dauer in Studie NGF0212: 48 Wochen; NGF0214: 24 Wochen

³⁾ Abbruch der kontrollierten Behandlungsperiode ist nicht mit Studienabbruch gleichzusetzen

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; n. z.: nicht zutreffend; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Angaben zur Therapiedauer während der kontrollierten und unkontrollierten Behandlungsperiode sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Während der 48- bzw. 24-wöchigen Nachbeobachtungsperiode erhielten einige Patienten aufgrund eines Wiederauftretens des PED bzw. des Geschwürs zusätzlich eine erneute Behandlung mit Cenegermin. Dies betraf in NGF0212 einen Patienten der Phase 1 und 7 Patienten der Phase 2 sowie 5 Patienten in NGF0214 (Cenegermin n=2 [8,3 %] und Vehikel n=3 [12,5 %]). Für NGF0212 liegen keine Angaben zur Verteilung in den Studienarmen vor.

Informationen zu den Patientencharakteristika sind in Tabelle 16 abgebildet.

Tabelle 15: Exposition mit der Studienmedikation in den Studien NGF0212 und NGF0214

Studie	NGF0212 Phase 1		NGF0212 Phase 2		NGF0214	
	Cenegermin N=7	Vehikel N=2	Cenegermin N=52	Vehikel N=52	Cenegermin N=24 ¹⁾	Vehikel N=24
Kontrollierte Behandlungsperiode						
<i>Expositionsdauer (Tage)</i>						
MW (SD)	56,0 (0,6)	Keine Angabe für	46,0 (17,0)	45,7 (17,63)	44,3 (18,7)	42,8 (18,7)
Median (min; max)	56 (55; 57)	N=2	55,0 (1; 60)	55,0 (1; 57)	54,0 (0; 57)	55,0 (5; 59)
Unkontrollierte Behandlungsperiode: Behandlung mit Cenegermin						
<i>Behandelte Patienten, n Expositionsdauer (Tage)</i>	n. z.	0	n. z.	13	n.z.	13
MW (SD)				54,2 (11,9)		k. A.
Median (min; max)				56,0 (20; 76)		

¹⁾ Ein Patient wurde zur Cenegermin-Gruppe randomisiert, obwohl er nicht den Einschlusskriterien entsprach. Er hat die Studie sofort abgebrochen und keine Studienmedikation erhalten.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert, n. z.: nicht zutreffend; SD: Standardabweichung

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen in NGF0212 und NGF0214

Merkmal	Studie NGF0212				Studie NGF0214	
	Phase 1		Phase 2		Cenegermin, N=24	Vehikel, N=24
	Cenegermin, N=7	Vehikel, N=2	Cenegermin, N=52	Vehikel, N=52		
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	3 (42,9)	1 (50,0)	22 (42,3)	17 (32,7)	10 (41,7)	9 (37,5)
<i>Alter (Jahre)</i>						
Mittelwert (SD)	52,0 (17,2)	45,0 (15,6)	62,5 (14,0)	60,4 (16,8)	65,9 (13,9)	64,5 (14,2)
Median (min; max)	55,0 (24; 71)	45,0 (34; 56)	63,5 (18; 95)	60,5 (23; 91)	66,5 (33; 94)	65,0 (35; 92)

Merkmal	Studie NGF0212				Studie NGF0214	
	Phase 1		Phase 2		Cenegermin, N=24	Vehikel, N=24
	Cenegermin, N=7	Vehikel, N=2	Cenegermin, N=52	Vehikel, N=52		
<i>Abstammung</i>						
weiß	6 (85,7)	2 (100)	51 (98,1)	45 (86,5)	20 (83,3)	20 (83,3)
schwarz oder afroamerikanisch	0	0	0	1 (1,9)	3 (12,5)	2 (8,3)
asiatisch	0	0	0	1 (1,9)	1 (4,2)	0
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinselnbewohner	0	0	0	0	0	1 (4,2)
andere	0	0	0	0	0	1 (4,2)
unbekannt	1 (14,3)	0	1 (1,9)	5 (9,6)	0	0
<i>Ursache der NK</i>						
Herpes (Simplex oder Zoster)	2 (28,6)	1 (50,0)	12 (23,1)	18 (34,6)	11 (45,8)	8 (33,3)
iatrogene Augenschäden	2 (28,6)	0	13 (25,0)	11 (21,2)	6 (25,0)	6 (25,0)
Trigeminusschädigung	1 (14,3)	0	8 (15,4)	7 (13,5)	1 (4,2)	2 (8,3)
systemische Erkrankung (Diabetes Mellitus)	2 (28,6)	1 (50,0)	8 (15,4)	4 (7,7)	0	1 (4,2)
andere	0	0	11 (21,2)	12 (23,1)	6 (25,0)	6 (25,0)
<i>NK-Stadium</i>						
Stadium 2	5 (71,4)	2 (100)	27 (51,9)	28 (53,8)	15 (62,5)	18 (75,0)
Stadium 3	2 (28,6)	0	25 (48,1)	24 (46,2)	9 (37,5)	6 (25,0)
<i>Zeit seit initialer Diagnose der NK (Monate)</i>						
MW (SD)	15,2 (16,7)	k.A. ¹⁾	30,3 (56,8)	24,3 (46,8)	31,1 (108,3)	33,0 (73,8)
Median (Min; Max)	11,2 (1,5; 49,4)		12,3 (0,8; 331,9)	6,0 (0,8; 271,6)	4,0 (0; 535)	13,0 (0; 366)
<i>Zeit seit Diagnose des Stadiums 2/3 (Monate)</i>						
MW (SD)	13,5 (17,4)	k.A. ¹⁾	17,5 (32,0)	15,5 (40,6)	7,5 (14,5)	7,9 (8,6)
Median (Min; Max)	5,1 (1,5; 49,4)		6,6 (0,4; 192,5)	3,4 (0,8; 271,6)	3,0 (0; 71)	3,5 (0; 28)
<i>Sehschärfe (BCDVA-Score)</i>					³⁾	³⁾
MW (SD)	30,4 (24,85)	k.A. ¹⁾	24,2 (25,9)	32,4 (26,1)	8,3 (13,3)	17,6 (19,5)

Merkmal	Studie NGF0212				Studie NGF0214	
	Phase 1		Phase 2		Cenegermin, N=24	Vehikel, N=24
	Cenegermin, N=7	Vehikel, N=2	Cenegermin, N=52	Vehikel, N=52		
Median (Min; Max)	27,0 (0; 58)		14,5 (0; 77)	34,0 (0; 72)	0 (0; 44)	8,5 (0; 65)
<i>Punktuelle Okklusion</i>						
ja	0	1 (50,0)	2 (3,8)	3 (5,8)	1 (4,2)	8 (33,3)
nein	7 (100)	1 (50,0)	49 (94,2)	49 (94,2)	23 (95,8)	16 (66,7)
unbekannt	0	0	1 (1,9)	0	0	0
<i>Vorbehandlung</i>					N=23	N=24
künstliche Tränen/ Gele/ Salben	6 (85,7)	1 (50,0)	29 (55,8)	26 (50,0)	9 (39,1)	8 (33,3)
kons.-mittelfreie künstl. Tränen/ Gele/ Salben	4 (57,1)	1 (50,0)	20 (38,5)	24 (46,2)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
topische Antibiotika	4 (57,1)	1 (50,0)	32 (61,5)	33 (63,5)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
therapeutische Kontaktlinsen	1 (14,3)	1 (50,0)	23 (44,2)	11 (21,2)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
Anti-cholinerge Wirkstoffe	0	0	2 (3,8)	4 (7,7)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
autologe Serum-Augentropfen	2 (28,6)	0	5 (9,6)	5 (9,6)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
Botulinum-A-Toxin-Injektion	0	0	1 (1,9)	2 (3,8)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
Collagenase-Inhibitoren	0	0	0	2 (3,8)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
Tarsorrhaphie	0	0	2 (3,8)	1 (1,9)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
konjunktivale Flap-Prozedur	0	0	1 (1,9)	0	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾
Amnionmembran-Transplantation	0	0	5 (9,6)	3 (5,8)	5 (21,7)	3 (12,5)
andere	7 (100)	2 (100)	20 (38,5)	28 (53,8)	k.A. ²⁾	k.A. ²⁾

¹⁾ Angaben im Studienbericht nur für Vehikel beider Kohorten (n=4) zusammen berichtet

²⁾ Keine aggregierte Zusammenfassung in den Studienunterlagen. Häufige Vorbehandlungen (> 15 %) in der Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe waren:

- Ganciclovir: 26,1 % vs. 0
- Gatifloxacin: 17,4 % vs. 4,2 %
- Moxifloxacinhydrochlorid: 17,4 % vs. 25,0 %
- Prednisolon Acetat: 39,1 % vs. 16,7 %

³⁾ In Studie NGF0214 erfolgte die BCDVA-Score-Berechnung abweichend nur anhand der Buchstaben, die im Abstand von 4 Metern korrekt gelesen wurden.

Abkürzungen: BCDVA: Best corrected distance visual acuity; k.A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; NK: Neurotrophe Keratitis; SD: Standardabweichung

Tabelle 17: Häufige ophthalmologische Begleitmedikationen

Studie	Cenegermin	Vehikel
NGF0212 Phase 1	N=7	N=2
insgesamt	5 (71,4)	2 (100)
Hyaluronsäure	2 (28,6)	k.A. für N=2
Ofloxacin	2 (28,6)	k.A. für N=2
NGF0212 Phase 2	N=52	N=52
insgesamt	25 (48,1)	20 (38,5)
Ofloxacin	4 (7,7)	7 (13,5)
Hyaluronsäure	4 (7,7)	2 (3,8)
Aciclovir	2 (3,8)	3 (5,8)
Chloramphenicol	1 (1,9)	3 (5,8)
Levofloxacin	4 (7,7)	2 (3,8)
Dexpanthenol	3 (5,8)	1 (1,9)
NGF0214	N=23	N=24
insgesamt	20 (87,0)	20 (83,3)
künstliche Tränen	6 (26,1)	7 (29,2)
Aciclovir	9 (39,1)	5 (20,8)
Moxifloxacinhydrochlorid	7 (30,4)	5 (20,8)
Prednisolonacetat	4 (17,4)	3 (12,5)
Acetazolamid	3 (13,0)	2 (8,3)

Analyseset: Safety-Population

2.6.2 Mortalität

Die während der Studienperiode aufgetretenen Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben und sind in Tabelle 18 dargestellt. In der kontrollierten Behandlungsperiode ist ein Todesfall (aufgrund von Lungenkrebs) in NGF0212-Phase 2 aufgetreten. Für die Follow-up-Perioden der Studien wurden insgesamt drei weitere Todesfälle berichtet (Cenegermin n=2; Vehikel n=1).

Tabelle 18: Todesfälle in den Studien NGF0212 und NGF0214

Studie	Cenegermin		Vehikel	
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)
Kontrollierte Phase				
NGF0212 Phase 1	7	0	2	0
NGF0212 Phase 2	52	1 (1,9)	52	0
NGF0214	24	0	24	0
Follow-up				
NGF0212 Phase 1	7	0	2	0
NGF0212 Phase 2	52	1 (1,9)	52	1 (1,9)
NGF0214	24	1 (4,2)	24	0

2.6.3 Morbidität

Vollständige Heilung

Der Anteil an Patienten mit vollständiger Heilung nach 8 Wochen wurde als primärer Endpunkt in der Studie NGF0214 erhoben. Die Ergebnisse in der EMA- und FDA-Operationalisierung werden für die ITT-Population nachfolgend ergänzend abgebildet. Sowohl auf Einzelstudien- als auch studienübergreifend in der Metaanalyse zeigte sich basierend auf der EMA-Definition ein statistisch signifikanter Vorteil für Cenegermin in diesem Endpunkt. Basierend auf der FDA-Definition war der Unterschied zwischen den Gruppen nur in NGF0212-Phase-2 und in der Metaanalyse signifikant.

Tabelle 19: Vollständige Heilung (EMA-Definition) basierend auf der Beurteilung des Central Reading Centers nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel		Effektschätzer
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95%-KI)
NGF0212 Phase 1	7	6 (85,7)	2	1 (50,0)	1,7 (0,4; 7,1)
NGF0212 Phase 2	52	35 (67,3)	52	22 (42,3)	1,6 (1,1; 2,3)
NGF0214	24	15 (62,5)	24	7 (29,2)	2,1 (1,1; 4,3)
Metaanalyse ¹⁾					1,7 (1,3; 2,3); I ² =0%

Analyseset: ITT-Population

Fehlende Werte in Woche 8 wurden als Nonresponse gewertet, keine Angabe zur Anzahl der fehlenden Werte

¹⁾ Eigene Berechnung

Tabelle 20: Vollständige Heilung (FDA-Definition) basierend auf der Beurteilung des Central Reading Centers nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel		Effektschätzer
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95%-KI)
NGF0212 Phase 1	7	5 (71,4)	2	1 (50,0)	1,4 (0,3; 6,2)
NGF0212 Phase 2	52	33 (63,5)	52	18 (34,6)	1,8 (1,2; 2,8)
NGF0214	24	14 (58,3)	24	7 (29,2)	2,0 (0,98; 4,1)
Metaanalyse ¹⁾					1,9 (1,3; 2,6); I ² =0%

Analyseset: ITT-Population

Fehlende Werte in Woche 8 wurden als Nonresponse gewertet, keine Angabe zur Anzahl der fehlenden Werte

¹⁾ Eigene Berechnung

Sehschärfe

In beiden vorliegenden Studien wurde die Sehschärfe anhand des BCDVA-Scores bestimmt. Ergebnisse zur Sehschärfe wurden als Anteil der Patienten, die eine Verbesserung im BCDVA-Score um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben erreichten, dargestellt. Aufgrund der vorliegenden Operationalisierung des BCDVA in NGF0214 (vom üblichen Vorgehen abweichende BCDVA-Scoreberechnung, siehe Tabelle 11) wird die Responderanalyse mit dem genannten Schwellenwert für diese Studie nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Sehschärfeverbesserung nach 8 Wochen sind für die Studie NGF0212 in Tabelle 21 abgebildet. Zwischen Cenegermin und Vehikel zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 21: Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel		Effektschätzer
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95%-KI)
NGF0212 Phase 1	7	3 (42,9)	2	0	2,3 (0,2; 31,2)
NGF0212 Phase 2	52	18 (34,6)	52	11 (21,2)	1,6 (0,9; 3,1)
Metaanalyse ¹⁾					1,7 (0,9; 2,1), I ² =0%

Analyseset: ITT-Population

Fehlende Werte in Woche 8 wurden als Nonresponse gewertet, keine Angabe zur Anzahl der fehlenden Werte

¹⁾ Eigene Berechnung

Subgruppenanalysen

Signifikante Interaktionen wurden in der Studie NGF0212 für Alter ($p=0,01$) und Ursache der NK ($p=0,01$) gefunden. In keiner der Subgruppen konnten jedoch signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Generell ist zu beobachten, dass die Anzahl der Responder mit einem Alter von ≥ 65 Jahren in beiden Gruppen niedriger ist (Vehikel: 1/21 [5 %] vs. Cenegermin: 6/24 [25 %], RR 5,3 [95%-KI 0,7; 40,2]) als in den Gruppen < 65 Jahren (Vehikel: 10/31 [32 %] vs. Cenegermin: 12/28 [43 %], RR 1,3 [95%-KI 0,7; 2,6]).

Krankheitsverschlechterung

Die Endpunkte Krankheitsverschlechterung aufgrund einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation und aufgrund einer Infektion nach 8 Wochen wurde vom Prüfarzt in allen Studien erhoben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Cenegermin und dem Vehikel (Tabelle 22 und Tabelle 23).

Tabelle 22: Krankheitsverschlechterung: Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel		Effektschätzer
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95%-KI)
NGF0212 Phase 1	7	0	2	0	n.b.
NGF0212 Phase 2	52	2 (3,8)	52	1 (1,9)	2,0 (0,2; 21,4)
NGF0214	24	3 (12,5)	24	3 (12,5)	1,0 (0,2; 4,5)
Metaanalyse ¹⁾					1,2 (0,3; 4,3), I ² =0%

Analyseset: ITT-Population

¹⁾ Eigene Berechnung

Tabelle 23: Krankheitsverschlechterung: Hornhautinfektion nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel		Effektschätzer
	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	N _{random.}	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR (95%-KI)
NGF0212 Phase 1	7	1 (14,3)	2	0	1,0 (0,1; 17,5)
NGF0212 Phase 2	52	1 (1,9)	52	3 (5,8)	0,3 (0,04; 3,1)
NGF0214	24	5 (20,8)	24	5 (20,8)	1,0 (0,3; 3,0)
Metaanalyse ¹⁾					0,8 (0,3; 2,1); I ² =0%

Analyseset: ITT-Population

¹⁾ Eigene Berechnung

Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen für diese Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts „Verschlechterung des PED oder Hornhautgeschwürs“ berichtet.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien durch die Patienten anhand der EQ-5D-VAS eingeschätzt. Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 24 dargestellt. Ergebnisse, die auf Rücklaufquoten < 70 % basieren, werden in der Nutzenbewertung nicht abgebildet.

Tabelle 24: Rücklaufquoten für EQ-5D-VAS nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel	
	N _{rand.}	Fragebogen beantwortet, n (%)	N _{rand.}	Fragebogen beantwortet, n (%)
NGF0212 Phase 1	7	7 (100)	2	1 (50,0)
NGF0212 Phase 2	52	41 (78,8)	52	40 (76,9)
NGF0214	24	18 (75,0)	24	15 (62,5)

Die Rücklaufquoten für EQ-5D-VAS entsprechen auch den Rücklaufquoten für NEI-VFQ-25.

Aufgrund der Rücklaufquoten werden nur die Ergebnisse der NGF0212-Phase 2 berücksichtigt. Die EQ-5D-VAS-Werte lagen zu Baseline im Mittel bei 60,0 in der Interventionsgruppe und bei 69,1 in der Vehikelgruppe, wobei die Spannweite 10–100 umfasste. Die Veränderung zu Baseline nach 8 Wochen auf der EQ-5D-VAS ist in Tabelle 25 abgebildet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 25: Veränderung im Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin N=52		Vehikel N=52		Effektschätzer (95%-KI)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Adjust. MW-Differenz (LS Mean Difference)	Hedges g
NGF0212 Phase 2	41	5,2 (20,1)	40	-1,9 (17,7)	2,6 (-5,0; 10,2)	0,4 (-0,1; 0,8)

Analyseset: ITT-Population

ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baseline-Wert als fixe Effekte

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life-5 Dimensionen-Fragebogens; LS: least squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Subgruppenanalysen

Auch für die Subgruppenanalyse wurde nur die Studie NGF0212 betrachtet. In Interaktionsanalysen zeigten sich signifikante Interaktionen mit Alter ($p=0,04$) und mit der Begleitmedikation ($p=0,04$). Für die Interaktion mit Alter zeigte sich in der Altersklasse ≥ 65 Jahren ein signifikanter Vorteil auf Ebene des Hedges g in der Studie NGF0212 (Hedges g 0,8 [95%-KI 0,1; 1,4]).

2.6.4 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Studien durch die Patienten anhand des NEI-VFQ-25 eingeschätzt. Die Rücklaufquoten nach 8 Wochen entsprechen den Rücklaufquoten für EQ-5D-VAS (Tabelle 24). Dementsprechend werden nur die Ergebnisse der NGF0212-Phase-2 für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Zu Baseline wiesen die Patienten im NEI-VFQ-25 in der Interventionsgruppe im Mittel 56 Punkte und in der Vehikelgruppe 61 Punkte auf, wobei die Spannweite 5–94 Punkte umfasste. Die Veränderung zu Baseline nach 8 Wochen ist in Tabelle 26 dargestellt. Beide Gruppen wiesen im Mittel geringe Verbesserungen im NEI-VFQ-25 im Vergleich zu Baseline auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 26: Veränderung im NEI-VFQ-25 nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin N=52		Vehikel N=52		Effektschätzer (95%-KI)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Adjust. MW-Differenz (LS Mean Difference)	Hedges g
NGF0212 Phase 2	41	5,1 (11,1)	40	2,9 (11,7)	1,7 (-3,2; 6,7)	0,2 (-0,2; 0,6)

Analyseset: ITT-Population

ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baseline-Wert als fixe Effekte

NEI-VFQ-25-Skala: 0–100 (je höher der Wert, desto besser wird die Lebensqualität eingeschätzt)

Abkürzungen: LS: least squares; MW: Mittelwert; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire; SD: Standardabweichung

Subgruppenanalysen

Signifikante Interaktionen wurden für Alter ($p=0,04$) und Ursache der NK ($p=0,002$) beobachtet. In den stratifizierten Analysen zeigten sich jedoch keine signifikanten Ergebnisse in einer der Subgruppen.

2.6.5 Sicherheit

Zusammenfassung

Die während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode aufgetretenen UE sind zusammenfassend für die Studien NGF0212 und NGF0214 in Tabelle 27 abgebildet. Es zeigten sich auf Einzelstudienenebene ebenso wie in der Metaanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Intervention und der Kontrolle.

Tabelle 27: Zusammenfassung der während der kontrollierten Behandlungsperiode aufgetretenen unerwünschten Ereignisse

	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		Effektschätzer
	Cenegерmin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24	RR (95%-KI)
UE jeglichen Grades			
NGF0212 Phase 1	5 (71,4)	2 (100)	-
NGF0212 Phase 2	26 (50,0)	20 (38,5)	-
NGF0214	21 (91,3)	18 (75,0)	-
UE des Grades 2			
NGF0212 Phase 1	3 (42,9)	1 (50,0)	0,9 (0,2; 4,4)
NGF0212 Phase 2	12 (23,1)	10 (19,2)	1,2 (0,6; 2,5)
NGF0214	10 (43,5)	7 (29,2)	1,5 (0,7; 3,3)
Metaanalyse ¹⁾			1,3 (0,8; 2,1); I ² =0%
UE des Grades 3			
NGF0212 Phase 1	2 (28,6)	0	1,7 (0,1; 24,3)
NGF0212 Phase 2	7 (13,5)	4 (7,7)	1,8 (0,5; 5,6)
NGF0214	5 (21,7)	4 (16,7)	1,3 (0,4; 4,3)
Metaanalyse ¹⁾			1,5 (0,7; 3,4); I ² =0%
Schwerwiegende UE			
NGF0212 Phase 1	0	0	Nicht schätzbar
NGF0212 Phase 2	9 (17,3)	5 (9,6)	1,8 (0,7; 5,0)
NGF0214	3 (13,0)	4 (16,7)	0,8 (0,2; 3,1)
Metaanalyse ¹⁾			1,3 (0,6; 3,1); I ² =0%
Therapieabbruch aufgrund von UE			
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	1 (50,0)	0,3 (0,03; 2,8)
NGF0212 Phase 2	8 (15,4)	4 (7,7)	2,0 (0,6; 6,2)
NGF0214	5 (21,7)	7 (29,2)	0,8 (0,3; 2,0)
Metaanalyse ¹⁾			1,0 (0,5; 2,0); I ² =31%
UE von besonderem Interesse (visusbedrohende UE)			
NGF0212 Phase 1	0	0	Nicht schätzbar
NGF0212 Phase 2	4 (7,7)	3 (5,8)	1,3 (0,3; 5,7)
NGF0214	2 (8,7)	3 (12,5)	0,7 (0,1; 3,8)
Metaanalyse ¹⁾			1,0 (0,3; 3,1); I ² =0%

Analyseset: Safety-Population

¹⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Subgruppenanalysen zu UE während der kontrollierten Behandlungsperiode

Belege für eine Effektmodifikation bezüglich unerwünschter Ereignisse ergaben sich für

- UE Grad 2: NGF0212 und NGF0214: Ursache der NK (jeweils $p < 0,001$)
- UE Grad 3: NGF0212: Alter ($p < 0,001$) und NGF0212: Ursache der NK ($p < 0,001$)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE:
 - NGF0212: Geschlecht ($p < 0,001$), Erkrankungsstadium ($p = 0,02$), Ursache NK ($p < 0,001$) und Begleitmedikation ($p = 0,004$)
 - NGF0214: Ursache der NK ($p < 0,001$)
- SUE: NGF0212 und NGF0214: Ursache der NK (jeweils $p < 0,001$)
- UE von besonderem Interesse: NGF0212 und NGF0214: Ursache der NK (jeweils $p < 0,001$); NGF0212: Geschlecht ($p < 0,001$); NGF0214: Erkrankungsstadium ($p < 0,001$)

In den resultierenden Subgruppenanalysen wurden jedoch keine signifikanten Effekte beobachtet.

Häufige UE während der kontrollierten Behandlungsperiode

Die mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Studien NGF0212-Phase-2 und NGF0214 aufgetretenen UE sind nach SOC und PT in Tabelle 28 für alle Studien dargestellt. Dabei ist der Schweregrad 3 selten aufgetreten. Insgesamt betreffen die am häufigsten berichteten UE die Systemorganklasse Augenerkrankungen.

Tabelle 28: UE nach PT und SOC mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einem der Studienarme der Phase-2-Studien nach 8 Wochen

SOC PT Studie	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE jeglichen Grades, n (%)		Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad 3, n (%)	
	Cenegermin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24	Cenegermin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24
Augenerkrankungen				
NGF0212 Phase 1	4 (57,1)	1 (50,0)	1 (14,3)	0
NGF0212 Phase 2	11 (21,2)	16 (30,8)	1 (1,9)	2 (3,8)
NGF0214	18 (78,3)	14 (58,3)	3 (13,0)	2 (8,3)
Reduzierte Sehschärfe				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	¹⁾	0	0
NGF0212 Phase 2	3 (5,8)	2 (3,8)	1 (1,9)	0
NGF0214	5 (21,7)	5 (20,8)	0	0
Augenschmerzen				
NGF0212 Phase 1	3 (42,9)	¹⁾	0	0
NGF0212 Phase 2	5 (9,6)	4 (7,7)	0	1 (1,9)
NGF0214	7 (30,4)	2 (8,3)	2 (8,7)	1 (4,2)
Hornhaut-Epitheldefekt				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	1 (1,9)	0	0

SOC PT Studie	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE jeglichen Grades, n (%)		Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad 3, n (%)	
	Cenegermin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24	Cenegermin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24
NGF0214	3 (13,0)	2 (8,3)	0	0
<i>Augenentzündung</i>				
NGF0212 Phase 1	2 (28,6)	1 ¹⁾	0	0
NGF0212 Phase 2	1 (1,9)	0	0	0
NGF0214	3 (13,0)	2 (8,3)	0	0
<i>Erhöhter Tränenfluss</i>				
NGF0212 Phase 1	0	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	1 (1,9)	0	0
NGF0214	4 (17,4)	1 (4,2)	0	0
<i>Okulare Hyperämie</i>				
NGF0212 Phase 1	0	0	0	0
NGF0212 Phase 2	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0
NGF0214	4 (17,4)	1 (4,2)	0	0
<i>Augenreizung</i>				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	1 (1,9)	0	0
NGF0214	0	4 (16,7)	0	0
<i>Photophobie</i>				
NGF0212 Phase 1	2 (28,6)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	1 (1,9)	0	0
NGF0214	2 (8,7)	2 (8,3)	0	0
<i>Katarakt</i>				
NGF0212 Phase 1	0	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	0	0	0
NGF0214	3 (13,0)	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
NGF0212 Phase 1	2 (28,6)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	2 (3,8)	7 (13,5)	1 (1,9)	1 (1,9)
NGF0214	4 (17,4)	6 (25,0)	1 (4,3)	3 (12,5)
<i>Krankheitsprogression</i>				
NGF0212 Phase 1	0	1 ¹⁾	0	0
NGF0212 Phase 2	2 (3,8)	6 (11,5)	1 (1,9)	1 (1,9)
NGF0214	2 (8,7)	4 (16,7)	1 (4,3)	3 (12,5)

SOC PT Studie	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE jeglichen Grades, n (%)		Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad 3, n (%)	
	Cenegerin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24	Cenegerin N _{212-Phase 1} =7 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =23	Vehikel N _{212-Phase 1} =2 N _{212-Phase 2} =52 N ₂₁₄ =24
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	1 (50,0)	0	0
NGF0212 Phase 2	7 (13,5)	2 (3,8)	1 (1,9)	0
NGF0214	4 (17,4)	2 (8,3)	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
NGF0212 Phase 1	0	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	2 (3,8)	0	0
NGF0214	3 (13,0)	0	0	0
Untersuchungen				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	1 (1,9)	0	0	0
NGF0214	3 (13,0)	2 (8,3)	0	0
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen				
NGF0212 Phase 1	1 (14,3)	0	0	0
NGF0212 Phase 2	0	0	0	0
NGF0214	3 (13,0)	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems				
NGF0212 Phase 1	2 (28,6)	0	1 (14,3)	0
NGF0212 Phase 2	1 (1,9)	2 (3,8)	1 (1,9)	0
NGF0214	4 (17,4)	2 (8,3)	1 (4,3)	0

Analyseset: Safety-Population

¹⁾ Angabe nur bezogen auf Vehikel N=4: 1 von 4 Vehikelpatienten wies dieses PT auf; unklar, ob in Kohorte 1 und der relevanten Kohorte 2

Abkürzungen: PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die in Studie NGF0212-Phase 2 während der kontrollierten Behandlungsperiode aufgetretenen SUE sind nachfolgend dargestellt. In der Phase 1 dieser Studie sind keine Ereignisse aufgetreten. In Studie NGF0214 trat bei 3 Patienten in der Cenegermin-Gruppe ein SUE auf (Synkope n=1, Hornhautverdünnung n=1, Krankheitsprogression n=1) und bei 4 Patienten in der Vehikelgruppe (reduzierte Sehschärfe n=1, Krankheitsprogression n=2, ventraler Leistenbruch n=1).

Tabelle 29: SUE nach PT und SOC der Studie NGF0212-Phase 2 nach 8 Wochen

NGF0212-Phase 2 SOC PT	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE, n (%)	
	Cenegermin N=52	Vehikel N=52
Jegliches SUE	9 (17,3)	5 (9,6)
Augenerkrankungen	2 (3,8)	3 (5,8)
<i>Reduzierte Sehschärfe</i>	1 (1,9)	1 (1,9)
<i>Hornhaut-Epitheldefekt</i>	0	1 (1,9)
<i>Hornhautödem</i>	0	1 (1,9)
<i>Augenentzündung</i>	1 (1,9)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,8)	2 (3,8)
<i>Krankheitsprogression</i>	2 (3,8)	2 (3,8)
Neoplasmen	1 (1,9)	0
<i>Progression einer malignen Neubildung</i>	1 (1,9)	0
Gefäßkrankung	2 (3,8)	0
<i>Aortendissektion</i>	1 (1,9)	0
<i>Venenthrombose</i>	1 (1,9)	0
Ohr- und Labyrinthstörungen	1 (1,9)	0
<i>Vertigo</i>	1 (1,9)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,9)	0
<i>Abstoßung von Hornhauttransplantaten</i>	1 (1,9)	0
Nieren- und Harnwegserkrankungen	1 (1,9)	0
<i>Nierenkolik</i>	1 (1,9)	0

Analyseset: Safety-Population

Abkürzungen: PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Okulare Verträglichkeit – VAS

Als patientenberichteter Endpunkt wurde die okulare Verträglichkeit mittels VAS zur Beurteilung der Sicherheit in allen Studien erhoben. Die Rücklaufquoten nach 8 Wochen liegen nur für NGF0212 in beiden Studienarmen über 70 % (Tabelle 30).

Tabelle 30: Rücklaufquoten für die VAS zur okularen Verträglichkeit nach 8 Wochen

Studie	Cenegermin		Vehikel	
	N _{rand.}	Fragebogen beantwortet, n (%)	N _{rand.}	Fragebogen beantwortet, n (%)
NGF0212 Phase 1	7	7 (100)	2	1 (50,0)
NGF0212 Phase 2	52	42 (80,8)	52	40 (76,9)
NGF0214	24	18 (75,0)	24	14 (58,3)

Die Ergebnisse zur Veränderung in der okularen Verträglichkeit (VAS) der Studie NGF0212-Phase 2 sind in Tabelle 31 für die Subskalen sowie für den Gesamtscore dargestellt. Auf der VAS von 0

bis 100 stellt der Wert 100 die stärkste vorstellbare Empfindung für die jeweilige Skala dar. Zu beachten ist, dass bereits zu Baseline (vor Medikamentenapplikation) die Patienten z. T. hohe Werte in Bezug auf die okulare Verträglichkeit berichteten. Für 6 von 7 Subskalen beträgt die Spannweite der patientenberichteten Werte 0 bis 100.

Für die Subskalen Brennen oder Stechen und Augenschmerzen zeigte sich ein signifikanter Nachteil, jedoch liegt der Effekt mit dem dazugehörigen KI nicht außerhalb des Irrelevanzbereiches.

Tabelle 31: Okulare Verträglichkeit (VAS) in NGF0212-Phase 2

NGF0212 Phase 2	Cenegermin N=52		Vehikel N=52		Effektschätzer (95%-KI)	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Ad. MW- Differenz (LS Mean Diff.)	Hedges g
Baseline						
Gesamtscore	42	38,9 (19,2)	40	42,0 (18,8)		
Subskala Verschwommenes Sehen	42	83,9 (22,3)	40	77,8 (26,5)		
Subskala Brennen oder Stechen	42	27,7 (30,6)	40	31,3 (31,8)		
Subskala Fremdkörpergefühl	42	39,4 (35,0)	40	38,2 (36,5)		
Subskala Juckreiz	42	23,2 (27,7)	40	23,4 (28,2)		
Subskala Augenschmerzen	42	21,9 (29,3)	40	29,5 (32,4)		
Subskala Lichtscheu	42	58,1 (37,0)	40	66,3 (33,3)		
Subskala Klebriges Gefühl	42	18,0 (23,1)	40	27,8 (32,2)		
Veränderung zu Baseline nach 8 Wochen						
Gesamtscore	42	-9,7 (18,5)	40	-15,7 (15,7)	4,6 (-2,1; 11,2)	0,3 (-0,1; 0,8)
Subskala Verschwommenes Sehen	42	-26,2 (31,6)	40	-17,4 (28,6)	-7,0 (-20,1; 6,0)	-0,3 (-0,7; 0,1)
Subskala Brennen oder Stechen	42	-2,5 (26,8)	40	-18,0 (33,0)	13,2 (3,1; 23,4)	0,5 (0,1; 1,0)
Subskala Fremdkörpergefühl	42	-16,5 (36,9)	40	-20,9 (35,9)	5,3 (-6,2; 16,7)	0,1 (-0,3; 0,6)
Subskala Juckreiz	42	-7,3 (22,7)	40	-8,9 (25,6)	1,5 (-6,9; 9,9)	0,1 (-0,4; 0,5)
Subskala Augenschmerzen	42	2,0 (37,3)	40	-16,3 (30,5)	12,9 (1,3; 24,5)	0,5 (0,1; 1,0)
Subskala Lichtscheu	42	-13,2 (40,4)	40	-17,5 (29,0)	0,2 (-13,5; 13,8)	0,1 (-0,3; 0,6)
Subskala Klebriges Gefühl	42	-4,3 (29,6)	40	-10,7 (30,0)	-1,1 (-10,4; 8,2)	0,2 (-0,2; 0,6)

Skala (0 = keine Symptome; 100 = stärkste vorstellbare Empfindung)
ANCOVA-Modell mit Behandlung und Baseline-Wert als fixe Effekte

Subgruppenanalysen

Belege für eine Effektmodifikation im Endpunkt Okulare Verträglichkeit wurden für Alter ($p=0,0001$), Geschlecht ($p=0,01$), Erkrankungsstadium ($p=0,04$), Ursache der NK ($p=0,0002$) und Begleitmedikation ($p=0,02$) in Studie NGF0212 identifiziert. In altersstratifizierten Analysen zeigte sich ein signifikanter Nachteil in der VAS der Okularen Verträglichkeit für die Altersklasse ≥ 65 Jahren (Hedges g 0,8 [95%-KI 0,2; 1,5]), aber nicht für die Altersklasse < 65 Jahre (Hedges g -0,1 [95%-KI

-0,6; 0,5]). Die Stratifizierung nach der Ursache der NK deutet auf einen signifikanten Effekt nur in der Gruppe mit iatrogener NK hin (iatrogene NK: Hedges g (1,0 [95%-KI 0,1; 2,0], Herpesvirus-Infektion: Hedges g 0,5 [95%-KI -0,4; 1,3], Schäden N. trigeminus: Hedges g -0,6 [95%-KI -1,8; 0,7], systemische Erkrankung: Hedges g 1,3 [95%-KI -0,3; 2,9], andere: Hedges g 0,0 [95%-KI -0,9; 0,9]).

Nachbeobachtung

Für die Studie NGF0214 liegen Daten zu unerwünschten Ereignissen für die ursprünglichen Behandlungsgruppen auch für die Nachbeobachtungszeit vor (Tabelle 32). Zu beachten ist, dass 13 von 24 Vehikelpatienten im Rahmen der unkontrollierten Behandlungsphase Cenegermin erhalten haben. Eine getrennte Darstellung der UE-Daten der Vehikelgruppe (nach Cenegerminbehandlung ja/nein) liegt nicht vor.

Tabelle 32: UE während der Nachbeobachtung in der Studie NGF0214

Studie NGF0214	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)		Effektschätzer
	Cenegermin N=23	Vehikel N=24 ¹⁾	RR (95%-KI) ²⁾
UE jeglichen Grades	14 (60,9)	9 (37,5)	
UE des Grades 2	7 (30,4)	2 (8,3)	3,7 (0,9; 15,8)
UE des Grades 3	3 (13,0)	2 (8,3)	1,6 (0,3; 8,5)
Schwerwiegende UE	5 (21,7)	2 (8,3)	2,6 (0,6; 12,1)
Therapieabbruch aufgrund von UE	0	1 (4,2)	0,4 (0,0; 8,1)
UE von besonderem Interesse	3 (13,0)	2 (8,3)	1,6 (0,3; 8,5)

Die dargestellten UE beziehen sich ausschließlich auf die Nachbeobachtungsperiode. Zwei Patienten der Cenegermin-Gruppe (8,3 %) und drei Kontrollpatienten (12,5 %) haben in der Nachbeobachtungszeit eine zusätzliche Behandlung mit Cenegermin zur Therapie des wiederaufgetretenen PED/Hornhautgeschwürs bekommen. Die während der kontrollierten bzw. unkontrollierten Behandlungsperiode aufgetretenen UE sind in der Zusammenfassung nicht berücksichtigt.

¹⁾ Hinweis: 13 von 24 Patienten der Vehikelkontrolle erhielten während der unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin.

²⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Häufige UE (≥ 10 %) in der Follow-up-Periode der Studie NGF0214 waren Augenerkrankungen (39 % vs. 25 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (22 % vs. 8 %). Angaben zu Schweregraden konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 33: Häufige UE nach SOC und PT während der Nachbeobachtung der Studie NGF0214

Studie NGF0214	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	
	Cenegermin N=23	Vehikel N=24 ¹⁾
Augenerkrankung	9 (39,1)	6 (25,0)
Augenschmerzen	3 (13,0)	2 (8,3)
Reduzierte Sehschärfe	2 (8,7)	3 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (21,7)	2 (8,3)

Für die Studien NGF0212 liegen die Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht für die ursprünglich randomisierten Patientengruppen vor. Die Follow-up-Daten der Kontrollpatienten, die während der unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin erhalten haben, wurden zusammengefasst mit den ursprünglich zu Cenegermin randomisierten Patienten dargestellt.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Cenegermin

Cenegermin ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte, PED) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) Neurotropher Keratitis in der Dosierung von 20 µg/ml zugelassen.

Die vorliegenden Studienpopulationen spiegeln die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. In den Studien NGF0212 und NGF0214 wurden Patienten untersucht, die behandlungsresistent für konventionelle nicht-chirurgische Therapiemaßnahmen wie z. B. künstliche Tränen oder therapeutische Kontaktlinsen sind. Über therapienaive Patienten liegen dementsprechend keine Informationen vor. Ausgeschlossen von den Studien wurden Patienten mit einem gravierenden Visusverlust ebenso wie Patienten mit anderen schwerwiegenden Verläufen (Hornhautulkus im posterioren Drittel des kornealen Stromas, Hornhauteinschmelzung oder Korneaperforation). Darüber hinaus waren Patienten mit anderen bestehenden okularen Erkrankungen wie z. B. einer progressiven oder degenerativen Hornhaut- oder Netzhauterkrankung, einer Uveitis oder Sehnerventzündung sowie Patienten mit bestehenden systemischen Erkrankungen (z. B. schlecht kontrollierter Diabetes, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, neoplastische Erkrankungen) nicht von der Studienpopulation umfasst.

3.2 Design und Methodik der Studien

Design

Die Nutzenbewertung stützt sich auf zwei multizentrische, randomisierte, vehikelkontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Augentropfen Cenegermin bei Patienten mit NK im Stadium 2 oder 3 (NGF0212 und NGF0214). In die Studie NGF0212 wurden nur Patienten mit NK-Stadium 2–3 eingeschlossen, bei denen nur ein Auge betroffen war. In die Studie NGF0214 konnten auch Patienten eingeschlossen werden, bei denen beide Augen im Stadium 2–3 erkrankt waren. (In diesem Fall wurde nur das am stärksten betroffene Auge in den Analysen berücksichtigt.)

NGF0212 besteht aus einem Phase-1- und einem Phase-2-Segment, in denen eine 8-wöchige Cenegerminbehandlung jeweils in den zwei Dosierungen 10 µg/ml und 20 µg/ml gegenüber einer Vehikelkontrolle untersucht wurde. Für die Nutzenbewertung wird nur der Vergleich der zulassungskonformen Dosierung von 20 µl/ml Cenegermin (Phase 1: N=7, Phase 2: N=52) gegenüber Vehikel (Phase 1: N=2, Phase 2: N=52) berücksichtigt. Bei der Studie NGF0214 handelt es sich um eine Phase-2-Studie. In der Studie NGF0214 wurde die 8-wöchige Behandlung mit 20 µg/ml Cenegermin im Vergleich zur Vehikelkontrolle an insgesamt 48 Patienten untersucht. Im Unterschied zur Studie NGF0212 enthielt die Testsubstanz in NGF0214 neben Cenegermin das Antioxidans Methionin; dies entspricht der Zusammensetzung des zugelassenen Medikaments. Die Vehikelkontrolle enthielt ebenfalls Methionin.

Nach der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode schloss sich in beiden Studien eine Nachbeobachtung an. Die Nachbeobachtungszeit betrug für Patienten, die zu Cenegermin randomisiert wurden, und für Patienten der Vehikelkontrolle, die basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes eine vollständige Heilung nach den 8 Wochen erreicht hatten, 48 Wochen in der NGF0212-Studie und 24 Wochen in der NGF0214-Studie. Für Patienten der Vehikelgruppe, die am Ende der

kontrollierten Behandlungsperiode den Endpunkt vollständige Heilung nicht erreicht hatten, betrug das Follow-up 56 Wochen (NGF0212-Studie) bzw. 32 Wochen (NGF0214-Studie) und beinhaltete jeweils eine 8-wöchige unkontrollierte Behandlungsperiode mit Cenegermin im Anschluss an die kontrollierte Behandlungsperiode.

Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung des PED oder Hornhautgeschwürs gemäß zentralem Reading Center nach 4 Wochen (NGF0212) bzw. nach 8 Wochen (NGF0214) definiert. Die vollständige Heilung wurde mittels bildgebender Methoden (Fluoresceinfärbung der Hornhaut) erhoben und wird für die Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Patientenrelevante Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität (Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation, Hornhautinfektion, EQ-5D-VAS), Lebensqualität (NEI-VFQ-25) und Sicherheit (u. a. (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, VAS zur okularen Verträglichkeit) erhoben.

Obwohl es zu begrüßen ist, dass ein Großteil der Endpunkte bis 24 bzw. 48 Wochen nach Therapieende erhoben wurde, liegen mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse (einschließlich der Todesfälle) keine verwertbaren Auswertungen der Follow-up-Daten in den Studienunterlagen für die ursprünglich randomisierten Behandlungsgruppen vor. Responderanalysen zur Sehschärfe im Follow-up wurden (analog zu den Follow-up-Daten der vollständigen Heilung) nur für die Subgruppe der Patienten dargestellt, die nach der kontrollierten oder unkontrollierten Behandlung basierend auf der Fluoresceineinfärbung der Hornhaut eine vollständige Heilung erreicht hatten. Analysen bezogen auf die ursprünglichen randomisierten Gruppen liegen hierfür nicht vor. Für EQ-5D-VAS und NEI-VFQ-25 wurden keine Auswertungen der Follow-up-Daten vorgenommen. Die Follow-up-Daten zur okularen Verträglichkeit sind in den Studienunterlagen dargestellt. Allerdings bleiben die Rücklaufquoten in beiden Studien bereits nach 4 Wochen Nachbeobachtung < 70 %, so dass die Ergebnisse als nicht valide beurteilt und für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden.

Beide Studien sind abgeschlossen. Die Ergebnisse der 8-wöchigen randomisiert kontrollierten Periode wurden im Dossier herangezogen und die Ergebnisse der NGF0212-Phase 2 (unter Ausschluss der Phase 1) und NGF0214 hierfür metaanalytisch zusammengefasst.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Studien NGF0212 (Phase 1 und 2) und NGF0214 berücksichtigt und, sofern geeignete Daten vorlagen, in einer Metaanalyse gepoolt.

Patientencharakteristika und Exposition mit der Studienmedikation

Die nachfolgenden Ausführungen zu den Patientencharakteristika fokussieren auf die beiden Phase-2-Studien. Aufgrund des geringen Gewichts (N=9) wird an dieser Stelle auf die Phase 1 der NGF0212 nicht separat eingegangen; die entsprechenden Informationen sind Kapitel 2.6.1 zu entnehmen.

Mit Ausnahme der unilateralen Betroffenheit in NGF0212 waren die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien identisch. Die Studie NGF0212 rekrutierte Patienten in Europa, während die Studie NGF0214 in den USA durchgeführt wurde. Beide NK-Studienpopulationen sind durch einen etwas höheren Anteil an Frauen gekennzeichnet. In Studie NGF0212 ist der Frauenanteil zwischen den Studienarmen leicht unterschiedlich (58 % vs. 67 %). Das Alter ist mit 60–66 Jahren im Median vergleichbar zwischen den Studien und Studienarmen. Als Ursache für die NK wurde am häufigsten eine Herpes-Infektion, iatrogene Augenschädigungen und Trigeminiusschädigungen angegeben. Gemäß Einschlusskriterium wiesen alle Patienten am betroffenen Auge ein NK-

Stadium von 2 oder 3 auf, allerdings waren in Studie NGF0214 weniger Patienten mit fortgeschrittener Krankheit betroffen als in NGF0212. So waren im Cenegermin-Arm und Vehikelarm von NGF0214 mehr Patienten mit PED (63 bzw. 75 %) als mit Hornhautgeschwüren (38 bzw. 25 %) eingeschlossen, während in Studie NGF0212 die NK-Stadien 2 und 3 etwa gleich häufig über die Studienarme verteilt waren (PED bei 52 bzw. 54 %; Hornhautgeschwür bei 48 bzw. 46 %). Die Zeit seit Diagnose des Stadiums 2 oder 3 variierte zwischen den Patienten in der Studie NGF0212 von 0 bis 271 Monaten und war im Median mit 6,6 und 3,4 Monaten zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich. In Studie NGF0214 betrug der Median hierfür 3,0 bzw. 3,5 Monate, wobei für die Zeit seit Diagnose des Stadiums 2 oder 3 eine geringe Variabilität innerhalb der Studienpopulation bestand als in NGF0212. Zu den häufigen Vortherapien der Studienpatienten zählen die Behandlung mit künstlichen Tränen, Gele oder Salben und topischen Antibiotika.

In Studie NGF0212 wiesen die Patienten der Cenegermin-Gruppe größere Einschränkungen der Sehschärfe auf (BCVDA-Score im Median 14,5 [Min; Max: 0; 77]) als die Patienten der Vehikelgruppe (Median 34,0 [Min; Max: 0; 72]). Für die Patienten in NGF0214 wurde ein medianer Baseline-BCVDA-Score von 0 (Min; Max: 0; 44) in der Interventionsgruppe und 8,5 (Min; Max: 0; 65) in der Kontrollgruppe berichtet. Zu beachten ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung der Sehschärfe (Berechnung des BCVDA, siehe Tabelle 11) die Werte nicht vergleichbar sind und Rückschlüsse auf einen schlechteren Visus in der NGF0214-Studienpopulation anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden können. Der BCVDA-Score in NGF0214 kann aufgrund möglicher Bodeneffekte nicht adäquat interpretiert werden, auch wenn die Daten auf eine schlechtere Sehfunktion in der Interventionsgruppe hindeuten.

Zusammenfassend sind, mit Ausnahme der Imbalancen in der Sehschärfe und Zeit seit Diagnose im NK-Stadium 2 oder 3 in NGF0212, die berichteten demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zwischen der randomisierten Interventions- und Kontrollgruppe innerhalb der Studien vergleichbar. Unterschiede zwischen den Studien beziehen sich hauptsächlich auf die Region (USA vs. Europa) und auf die Krankheitsschwere (weniger Patienten mit Hornhautgeschwüren in NGF0214).

Während der kontrollierten Behandlungsperiode wurde die Therapie mit dem Studienmedikament in der Cenegermin- und Vehikelgruppe von NGF0212 im Mittel 46 Tage durchgeführt (Median 55 Tage). Die mittlere Therapiedauer in NGF0214 betrug 44 Tage in der Interventionsgruppe (Median 54) und 43 Tage in der Vehikelgruppe (Median 55). Zu beachten ist, dass bei einem Patienten der Interventionsgruppe in NGF0214 keine Behandlung mit dem Studienmedikament erfolgte. Während der 8 Wochen erhielten mehr Patienten in NGF0214 (> 80 %) eine ophthalmologische Begleitmedikation als im Vergleich zu NGF0212 (< 50 %).

Jeweils 13 Patienten der beiden Vehikelgruppen der NGF0212 und NGF0214 erhielten im Rahmen der geplanten unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin. Darüber hinaus erfolgte bei einigen Patienten während der Nachbeobachtungszeit eine Cenegerminbehandlung zur Therapie eines wiederaufgetretenen PED oder Hornhautgeschwürs. Diese zusätzliche Behandlung stellte keine Protokollverletzung dar.

Mögliche Auswirkungen verschiedener Faktoren (punktuelle Okklusion, Geschlecht, Abstammung, Stadium der Erkrankung, Ursache der NK, ophthalmologische Begleitmedikation) auf den Effekt von Cenegermin wurden im Rahmen von Subgruppenanalysen untersucht. Allgemein ist anzumerken, dass die Größe der Subgruppen für viele Analysen zu gering ist, um zuverlässige Ergebnisse zu generieren und eine abschließende Beurteilung zu ermöglichen.

Verzerrungspotential

In den beiden Studien wurden die Patienten den Behandlungsgruppen anhand zufällig erstellter Randomisierungslisten zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein Interactive Web Response System. Die Patienten und das Studienpersonal wurden während der kontrollierten Behandlungsperiode gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Entblindung erfolgte während der Nachbeobachtungsperiode nach 12 bzw. 4 Wochen. Aufgrund der Anschlussbehandlung mit Cenegermin bei Kontrollpatienten ohne vollständige Heilung nach 8 Wochen ist es möglich, dass die Gruppenzuteilung (aktives Medikament vs. Vehikel) für Patient und Prüfarzt nach der kontrollierten Behandlungsperiode aufgedeckt wurde. Darüber hinaus ist unklar, ob die Verblindung der Patienten/Behandler während der kontrollierten Phase aufrecht gehalten werden konnte. Sechs Patienten (25 %) der Vehikelgruppe in NGF0214 brachen die kontrollierte Behandlungsperiode ab und wechselten direkt in die unkontrollierte Behandlungsperiode. Ein Grund für den Abbruch der kontrollierten Behandlungsperiode wurde nicht angegeben. Die Verblindung des statistischen Personals blieb während der laufenden Studien bestehen.

Kritisch sind die hohen Drop-out-Raten der Studien zu bewerten, die je nach Endpunkt zu einem hohen Verzerrungspotential in den Ergebnissen führen. Ein frühzeitiger Studienabbruch, d. h. ein Abbruch während der kontrollierten Behandlungsperiode oder während des anschließenden Follow-up wurde für 32 % der Patienten in NGF0212 und 35 % der Patienten in NGF0214 dokumentiert. Dabei brach bereits während der kontrollierten Behandlungsperiode ein beträchtlicher Anteil im Cenegerminarm (n=13 [25 %]) der NGF0212-Phase-2 die Studie ab, während in der entsprechenden Kontrollgruppe die Drop-out-Rate zu diesem Zeitpunkt 8 % (n=4) betrug. Für NGF0214 liegen keine Angaben zu den Studienabbrechern für die kontrollierte Behandlungsperiode vor. Es wird die Anzahl an Therapieabbrechern für den Cenegermin-Arm mit 25 % (n=6) und für den Kontrollarm mit 38 % (n=9) berichtet. Unklar ist, inwieweit die Therapieabbrecher die nachfolgenden Studienvisiten planmäßig wahrgenommen haben und Daten nach dem Therapieabbruch erhoben wurden. Angaben zu fehlenden Werten konnten nur für die kontinuierlichen Endpunkte identifiziert werden.

Zusammenfassend bestehen Einschränkungen in der Aussagekraft der Studien NGF0212 und NGF0214.

3.3 Wirksamkeit

In der Kategorie Morbidität liegen mit der Sehschärfe, der Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation, der Hornhautinfektion und dem Gesundheitszustand Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Da die Patientenrelevanz des Endpunktes vollständige Heilung unklar ist, sind die Ergebnisse nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Sehschärfe (BCDVA)

Die Ergebnisse zur Veränderung in der Sehschärfe wurden für beide Studien als Anteil der Patienten, die eine Verbesserung im BCDVA-Score um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben nach 8 Wochen erreichten, dargestellt. Diese Responderschwelle wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für die in Studie NGF0212 angewendete Operationalisierung des BCDVA als geeignet angesehen.

In Studie NGF0214 wurde eine abweichende Operationalisierung gewählt. Im Gegensatz zur Studie NGF0212, in der zur BCDVA-Score-Berechnung die korrekt identifizierten Buchstaben im

4-Meter-Abstand als auch im 1-Meter-Abstand berücksichtigt wurden, stützt sich die Score-Ermittlung in NGF0214 ausschließlich auf die im 4-Meter-Abstand korrekt gelesenen Buchstaben. Es ist fraglich, ob die Sensitivität dieses Scores bei einer geringeren Sehschärfe mit der üblichen Scorebildung vergleichbar ist. Es ist davon auszugehen, dass durch Vernachlässigung der im 1-Meter-Abstand richtig gelesenen Buchstaben in diesem Sehschärfe-Bereich Bodeneffekte auftreten. Das spiegelt sich auch in den Baseline-Werten der Patienten wider. Für die Cenegermin-Gruppe wurde der Baseline-BCDVA im Median mit 0 angegeben. Visusverbesserungen anhand dieses Scores lassen sich bei Patienten mit solchen BCDVA-Werten nicht zuverlässig ermitteln. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der BCDVA-Responder-Analyse der Studie NGF0212 für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In Studie NGF0212 Phase 1 und Phase 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im BCDVA-Score um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben (RR 1,7 [95%-KI 0,9; 2,1], $I^2=0\%$). Zu beachten ist, dass die Baseline-BCDVA-Scores der Phase 2 mit 10 Punkten Differenz auf einen Unterschied in der Sehschärfebeeinträchtigung zwischen den Gruppen hinweisen, wobei die Patienten der Cenegermin-Gruppe von einer stärkeren Einschränkung betroffen waren. Unter der Annahme einer Assoziation zwischen dem Ausgangswert und dem Grad einer Verbesserung muss aufgrund der Imbalance in der Sehschärfe von einem erhöhten Verzerrungspotential für dieses Ergebnis ausgegangen werden.

In Subgruppenanalysen wurden Belege für Effektmodifikation durch das Alter und die NK-Ursache identifiziert, jedoch erreichte keine Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Krankheitsverschlechterung

Bezüglich einer Krankheitsverschlechterung gemessen als Anteil an Patienten mit einer Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation bzw. als Anteil an Patienten mit einer Hornhaut-Infektion nach 8 Wochen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Studienebene und in der Metaanalyse (RR 1,2 [95%-KI 0,3; 4,3], $I^2=0\%$ bzw. RR 0,8 [95%-KI 0,3; 2,1], $I^2=0\%$). Aufgrund der hohen Studienabbruchrate sind diese Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Anzumerken ist, dass ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig wäre, um belastbare Aussagen zum Effekt von Cenegermin im Vergleich zur Kontrolle in Bezug auf einen Progress der Erkrankung zu generieren. Während der 8 Wochen ist nur eine geringe Anzahl an Ereignissen beobachtet worden.

Gesundheitszustand basierend auf EQ-5D-VAS

Anhand der Selbsteinschätzung mittels EQ-5D-VAS wurde der Gesundheitszustand in NGF0212 und NGF0214 erhoben. Nach 8 Wochen betrug die Rücklaufquote nur in Studie NGF0212 in beiden Studienarmen mehr als 70 %, so dass nur die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung berücksichtigt und die Ergebnisse von NGF0214 und NGF0212-Phase 1 als nicht valide bewertet werden.

In der Studie NGF0212-Phase 2 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung im EQ-5D-VAS nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline zwischen Cenegermin und Vehikel ermittelt werden (Hedges g 0,4 [95%-KI -0,1; 0,8]). Ausgehend von der hohen Studienabbruchrate sowie den niedrigen Rücklaufquoten (79 %/ 77 %) besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.

Für die Variable Alter zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion und für die Altersklasse ≥ 65 Jahren ein signifikanter Vorteil basierend auf Hedges g (0,8 [95%-KI 0,1; 1,4]). Allerdings blieb der Effekt unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Anteil der Patienten mit vollständiger Heilung – Primärer Endpunkt

Wie im Kapitel 2.5.3 dargelegt, ist für den primären Endpunkt vollständige Heilung die Patientenrelevanz unklar. Vollständige Heilung wurde mittels bildgebender Methoden (Fluoresceinfärbung der Hornhaut) erhoben. Informationen zur Validität des Endpunktes als Surrogatparameter für einen patientenrelevanten Endpunkt liegen nicht vor. Inwieweit ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung in der Fluoresceinfärbung und der Krankheitsentwicklung bzw. dem Auftreten patientenrelevanter Folgeschäden besteht, kann nicht abschließend beurteilt werden. Der Endpunkt wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

In NGF0212 wurde der primäre Endpunkt nach 4 Wochen und in NGF0214 nach 8 Wochen erhoben und basierte jeweils auf der EMA-Definition der vollständigen Heilung (größter Durchmesser der Fluoresceinfärbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs $< 0,5$ mm). Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse beziehen sich bei beiden Studien auf die Studiervisite nach 8 Wochen und bilden damit die kontrollierte Periode ab. Um die Diskussionen zu berücksichtigen, welcher Färbegrad der Hornhaut mit einer vollständigen Heilung der Epitheldefekte gleichgesetzt werden kann, wurden die Ergebnisse zur vollständigen Heilung zusätzlich in der FDA-Operationalisierung (keine Färbung im Bereich des PED oder des Hornhautgeschwürs mehr vorhanden und keine persistenten Färbungen außerhalb der Läsionen) abgebildet. Anhand beider Operationalisierungen zeigte sich studienübergreifend ein signifikanter Vorteil für Cenegermin (EMA-Operationalisierung: RR 1,7 [95%-KI 1,2; 2,3], $I^2=0\%$), FDA-Operationalisierung: RR 1,9 [95%-KI 1,3; 2,6], $I^2=0\%$). Als Resultat der strengeren Kriterien der FDA-Definition zeigte sich jedoch auf Einzelstudienbene, im Gegensatz zur EMA-Definition, nur in NGF0212-Phase 2 ein signifikanter Vorteil in der vollständigen Heilung (Tabelle 20). Anzumerken ist, dass vor allem bei der Analyse gemäß der EMA-Definition ein hoher Anteil der Kontrollpatienten eine Response in Sinne der vollständigen Heilung aufwies (Tabelle 19).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil für Cenegermin in den patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität (Sehschärfe, Gesundheitszustand, Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation, Hornhaut-Infektion). Die Ergebnisse waren mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

3.4 Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren auf dem NEI-VFQ-25 nach 8 Wochen. Analog der EQ-5D-VAS lag die Rücklaufquote in den Studien nur in NGF0212-Phase 2 über 70 %, so dass ausschließlich die Ergebnisse dieser Studie berücksichtigt wurden. Nach 8 Wochen wiesen beide Gruppen im Mittel geringe Verbesserungen im NEI-VFQ-25 im Vergleich zu Baseline auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (Hedges g 0,2 [95%-KI -0,2; 0,6]). Die Validität des Ergebnisses ist aufgrund der hohen Studienabbruchrate und den damit einhergehenden niedrigen Rücklaufquoten eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Es zeigte sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein statistisch signifikanter Vorteil für Cenegermin. Es wird von einem Risiko für Verzerrung ausgegangen.

3.5 Sicherheit

Bei den in den Studien berichteten unerwünschten Ereignissen handelt es sich z. T. um charakteristische Symptome dieses Krankheitsbildes. So traten als häufigste UE innerhalb der 8-wöchigen kontrollierten Periode Augenerkrankungen (z. B. reduzierte Sehschärfe, Augenschmerzen, Hornhautepitheldefekt, Augenentzündungen) auf (Tabelle 28). Auch wenn numerisch mehr Patienten in den Cenegermingruppen betroffen waren, zeigte sich auf Einzelstudien- und studienübergreifend kein signifikanter Unterschied in den UE des Grades 3 (Tabelle 27). Ebenso war das Risiko für ein SUE und für einen Therapieabbruch aufgrund eines UE unter Cenegermin nicht statistisch signifikant erhöht (Tabelle 27). Visusbedrohende Ereignisse wurden vom pU als UE von besonderem Interesse definiert. Auswertungen zu den Einzelereignissen der UE von besonderem Interesse liegen nicht vor. In der zusammenfassenden Auswertung der visusbedrohenden Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 27). Interaktionstests identifizierten für Faktoren wie Alter oder NK-Ursache Belege für eine Effektmodifikation, jedoch zeigten sich in den resultierenden Subgruppenanalysen keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines Sicherheitsendpunktes. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse aufgrund der hohen Studien- bzw. Therapieabbruchraten, die zudem unterschiedlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verteilt sind, als hoch bewertet.

Im Rahmen der Sicherheitsbewertung wurde das Auftreten von Todesfällen beobachtet und während der kontrollierten 8-wöchigen Behandlungsperiode studienübergreifend ein Todesfall (aufgrund von Lungenkrebs in der Cenegermingruppe) dokumentiert.

Zusätzlich zur Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte in den Studien eine Einschätzung der okularen Verträglichkeit durch die Patienten. Auf einer VAS von 0–100 wurden 7 verschiedene Symptome (Fremdkörpergefühl, Brennen oder Stechen, Juckreiz, Augenschmerzen, klebriges Gefühl, verschwommenes Sehen, Lichtscheu) bewertet und Veränderungen zu Baseline nach 8 Wochen ausgewertet. Nur die Studie NGF0212-Phase 2 wies nach 8 Wochen Rücklaufquoten über 70 % auf und wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. Bezogen auf die Veränderung zu Baseline zeigte sich für den Gesamtscore kein statistisch signifikantes Ergebnis (Tabelle 31). Nur für zwei Subskalen (Brennen oder Stechen und Augenschmerzen) lag ein signifikanter Effekt zu Ungunsten Cenegermin vor; der Effekt blieb jedoch unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Tabelle 31). Für den VAS-Gesamtscore wurde das Alter und die NK-Ursache als Effektmodifikator identifiziert. So zeigte sich in den Subgruppenanalysen ein statistisch signifikanter Nachteil bezüglich der okularen Verträglichkeit für die Altersklasse ≥ 65 Jahren (Hedges g 0,8 [95%-KI 0,2; 1,5]) und für die Patientengruppe mit iatrogenen NK (Hedges g 1,0 [95%-KI 0,1; 2,0]), allerdings werden die Effekte in den Subgruppen, da sie nicht oberhalb von Hedges g 0,2 liegen, als nicht relevant eingeschätzt. Die Ergebnisse zur okularen Verträglichkeit sind aufgrund der hohen Rate an Studienabbrüchern und der niedrigen Rücklaufquote mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

Ebenso wie bei den berichteten UE werden mit den Subskalen zur okularen Verträglichkeit nicht ausschließlich Fragen der Sicherheit adressiert. Vielmehr beschreiben einige Subskalen die

vorliegende Krankheitssymptomatik. Damit lässt es sich erklären, warum bereits zu Studienbeginn (vor Behandlungsbeginn der Studienmedikation) die Patienten hohe Werte in einzelnen Skalen berichteten (z. B. Baseline-Mittelwert für Subskala verschwommenes Sehen 84 bzw. 78 Punkte).

Langzeitdaten zur Sicherheit

Für die Studie NGF0214 wurden die bei den Patienten während der 24-wöchigen Nachbeobachtung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse bezogen auf die ursprüngliche Gruppenzuteilung berichtet. Häufige UE waren Augenerkrankungen (Augenschmerzen, reduzierte Sehschärfe) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 33).

Zu beachten ist, dass mehr als 50 % der Kontrollpatienten im Rahmen der unkontrollierten Behandlungsperiode Cenegermin angewendet haben. Darüber hinaus wurden einige Patienten in beiden Gruppen mit Cenegermin auch während der Nachbeobachtungszeit behandelt. Neben dem Verzerrungsrisiko, das aus der hohen Studienabbruchrate und der Entblindung resultiert, ergeben sich dadurch für den Vergleich zwischen Cenegermin und Vehikel wesentliche Einschränkungen in der Aussagekraft dieser Ergebnisse. So wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Cenegermingruppe und der Vehikelgruppe in Bezug auf das Auftreten der UE des Grades 3, der SUE bzw. der UE von besonderem Interesse (visusbedrohende UE) beobachtet (Tabelle 32). Aufgrund der genannten Limitationen sind diese vergleichenden Analysen jedoch nicht valide interpretierbar.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die während der 8-wöchigen kontrollierten Behandlung berichteten UE beziehen sich hauptsächlich auf Augenerkrankungen. Bei den meisten UE handelte es sich um leichte bis mittelschwere UE. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cenegermin und Vehikel wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse sind mit einem hohen Verzerrungsrisiko verbunden. Langzeiteffekte im Vergleich zu Vehikelbehandlung können nicht valide beurteilt werden.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

5 Zusammenfassung der Bewertung

Cenegermin ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) Neurotropher Keratitis (NK). Die Nutzenbewertung von Cenegermin basiert auf den Zulassungsstudien NGF0212 und NGF0214. Es handelt sich dabei um zwei randomisierte, kontrollierte Studien über 8 Wochen mit einer anschließenden Nachbeobachtungsperiode.

Die Ergebnisse der 8-wöchigen kontrollierten Behandlungsperiode der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Cenegermin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Endpunkt Studie	Cenegermin vs. Vehikel	Effekt
Mortalität		
<i>Todesfälle</i>	n (%)	
NGF0212-Phase 1	0 vs. 0	n.b.
NGF0212-Phase 2	1 (1,9) vs. 0	n.b.
NGF0214	0 vs. 0	n.b.
Morbidität		
<i>Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe um ≥ 15 ETDRS-Buchstaben</i>	RR [95%-KI]	
NGF0212-Phase 1	2,3 [0,2; 31,2]	\leftrightarrow
NGF0212-Phase 2	1,6 [0,9; 3,1]	\leftrightarrow
Metaanalyse	1,7 [0,9; 2,1], $I^2=0\%$	\leftrightarrow
<i>Progression der Läsionstiefe bis zur Hornhauteinschmelzung oder Perforation</i>	RR [95%-KI]	
NGF0212-Phase 1	Nicht schätzbar ¹⁾	n.b.
NGF0212-Phase 2	2,0 [0,2; 21,4]	\leftrightarrow
NGF0214	1,0 [0,2; 4,5]	\leftrightarrow
Metaanalyse	1,2 [0,3; 4,3], $I^2=0\%$	\leftrightarrow
<i>Hornhautinfektion</i>	RR [95%-KI]	
NGF0212-Phase 1	1,0 [0,1; 17,5]	\leftrightarrow
NGF0212-Phase 2	0,3 [0,0; 3,1]	\leftrightarrow
NGF0214	1,0 [0,3; 3,0]	\leftrightarrow
Metaanalyse	0,8 [0,3; 2,1], $I^2=0\%$	\leftrightarrow
<i>Veränderung im EQ-5D-VAS²⁾</i>	Hedges g [95%-KI]	
NGF0212-Phase 2	0,4 [-0,1; 0,8]	\leftrightarrow

Endpunkt Studie	Cenegermin vs. Vehikel	Effekt
Lebensqualität		
Veränderung im NEI-VFQ-25 ³⁾ NGF0212-Phase 2	Hedges g [95%-KI] 0,2 [-0,2; 0,6]	↔
Sicherheit		
<i>UE des Grades 3</i> NGF0212-Phase 1 NGF0212-Phase 2 NGF0214	RR [95%-KI] 1,7 [0,1; 24,3] 1,8 [0,5; 5,6] 1,3 [0,4; 4,3]	↔ ↔ ↔
Metaanalyse	1,5 [0,7; 3,4]; I ² =0%	↔
<i>SUE</i> NGF0212-Phase 1 NGF0212-Phase 2 NGF0214	RR [95%-KI] Nicht schätzbar ¹⁾ 1,8 [0,7; 5,0] 0,8 [0,2; 3,1]	n.b. ↔ ↔
Metaanalyse	1,3 [0,6; 3,1]; I ² =0%	↔
<i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i> NGF0212-Phase 1 NGF0212-Phase 2 NGF0214	RR r [95%-KI] 0,3 [0,0; 2,8] 2,0 [0,6; 6,2] 0,8 [0,3; 2,0]	↔ ↔ ↔
Metaanalyse	1,0 [0,5; 2,0]; I ² =31%	↔
<i>UE von besonderem Interesse: Visusbedrohende UE</i> NGF0212-Phase 1 NGF0212-Phase 2 NGF0214	RR [95%-KI] Nicht schätzbar ¹⁾ 1,3 [0,3; 5,7] 0,7 [0,1; 3,8]	n.b. ↔ ↔
Metaanalyse	1,0 [0,3; 3,1]; I ² =0%	↔

¹⁾ Keine Ereignisse aufgetreten

²⁾ EQ-5D-VAS: höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand

³⁾ NEI-VFQ-25 (Skala 0–100): höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; MW: Mittelwert; n. b.: nicht beurteilbar; NEI-VFQ-25: National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 Items; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Beck RW, Moke PS, Turpin AH, Ferris FL, SanGiovanni JP, Johnson CA, et al.** A computerized method of visual acuity testing: adaptation of the early treatment of diabetic retinopathy study testing protocol. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):194-205.
2. **Blackhurst DW, Maguire MG.** Reproducibility of refraction and visual acuity measurement under a standard protocol. The Macular Photocoagulation Study Group. *Retina* 1989;9(3):163-169.
3. **Csaky KG, Richman EA, Ferris FL.** Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):479-489.
4. **Dompe Farmaceutici.** 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 (NGF0212): Clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. **Dompe Farmaceutici.** 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 (NGF0214): Clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
6. **Dompe Farmaceutici.** Comparison of efficacy of 20 µg/ml cenegermin in patients with stage 2 and 3 neurotrophic keratitis (protocol number: NGF0212 and NGF0214): Integrated summary of efficacy and safety [unveröffentlicht]. 2017.
7. **Dompe Farmaceutici.** Report of the combined analysis of studies NGF0212 and NGF0214 to provide an indirect comparison of efficacy of 20 µg/ml rhNGF new formulation (with anti-oxidant) and 20 µg/ml rhNGF formulation (without anti-oxidant) in patients with stage 2 and 3 neurotrophic keratitis: Report of the pooled analysis of two studies [unveröffentlicht]. 2016.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Oxervate (Cenegermin): European public assessment report; EMEA/H/C/004209/0000 [online]. London (GBR): EMA; 18.05.2017. [Zugriff: 23.11.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004209/WC500232107.pdf.
9. **Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S.** Subjective perception versus objective outcome after intravitreal ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(2):201-209.
10. **Lindblad AS, Clemons TE.** Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS Report no. 14. *Arch Ophthalmol* 2005;123(9):1207-1214.
11. **Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD.** Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050-1058.

12. **Rao K.** Neurotrophic Keratitis. In: Copeland RA, Afshari NA (Eds). Copeland and Afshari's Principles and Practice of Cornea. Band 1. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. S. 567-573.
13. **Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DA.** How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements? Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(8):3278-3281.
14. **Shah N, Laidlaw DA, Rashid S, Hysi P.** Validation of printed and computerised crowded Kay picture logMAR tests against gold standard ETDRS acuity test chart measurements in adult and amblyopic paediatric subjects. Eye (Lond) 2012;26(4):593-600.
15. **Told R, Baratsits M, Garhöfer G, Schmetterer L.** Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) visual acuity. Ophthalmologe 2013;110(10):960-965.