

## **Cenegermin ögondroppar vid behandling av medelsvår och svår neurotrofisk keratit hos vuxna**

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2017-08-31

Datum för leverans: 2017-12-21

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Cenegermin (Oxervate) ögondroppar från Dompé farmaceutici S.p.A., Italien är en rekombinant framställd human nervtillväxtfaktor (rhNGF) och motverkar degenerationen av trigeminusnervgrenar som försörjer ögats hornhinna med sensoriska nerver [1-3]. Indikationen företaget har fått marknadsföringstillstånd i Europa är moderat eller svår neurotrofisk keratit hos vuxna [3, 4]. Ögondroppar cenegermin ges lokalt i det drabbade ögat [1-3]. Substansen binder till NGF-receptorer och förväntas kunna inducera tillväxt och differentiering av epiteliala celler, stimulera läkning av korneala sår och återställa korneal känsel [5]. I studierna som ligger till grund för ansökan har doseringen varit en ögondroppe i drabbat öga sex gånger dagligen, givet varannan timme under tolv timmar [6-8]. Behandlingsperioden är åtta veckor och styrkan man registrerat är 20 µg/ml [2, 6-8].

Ögondropparna innehåller inte konserveringsmedel och ska förvaras i fryn men tål att hållas i kylskåpstemperatur upp till en vecka i obruten förpackning [8]. När en ampull öppnats kan den förvaras i rumstemperatur i upp till tolv timmar [8].

#### **Förväntat godkännande**

Sedan den 14 december 2015, har preparatet sär-läkemedelsstatus inom EU för behandling av neurotrofisk keratit [2] och den 6 juli 2017 erhöll preparatet marknadsföringstillstånd för denna indikation av EU-kommissionen [4].

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Neurotrofisk keratit är en ovanlig degenerativ sjukdom i ögats kornea och uppkommer till följd av nedsatt eller bortfallen funktion i trigeminusnerven [9]. Detta orsakar nedsatt känsel i kornea, torrhet, ulceration och ärrbildning som kan försämra synen. I värsta fall så illa att personen som drabbats blir blind [2]. Utlösande orsaker kan vara infektioner som Herpes Simplex, Herpes Zoster eller lepra, systemsjukdomar som diabetes mellitus, multipel skleros eller vitamin A-brist men även läkemedelsbehandling, kemiska skador eller trigeminusparets till följd av tumör, trauma eller kirurgi kan ligga bakom [9]. Neurotrofisk keratit delas

vanligen in i tre stadier där stadium två (medelsvår) kännetecknas av epitelial skada, svullnad och i det närmaste total frånvaro av främre kammарreaktion. Den svåra formen, stadium tre, kännetecknas av korneala sår och perforation av kornea [9].

Det saknas publicerade epidemiologiska siffror om neurotrofisk keratit men sjukdomen är klassificerad som ett sällsynt tillstånd [10] vilket innebär att färre än 5/10 000 personer är drabbade [2]. Baserat på epidemiologiska data om de vanligaste orsakerna till neurotrofisk keratit har både incidens och prevalens beräknats vara omkring 1,6/10 000 [11]. Majoriteten av drabbade patienter är i stadium 1 och prevalensen för neurotrofisk keratit i stadium 2 och 3 har uppskattats vara mindre än 1/10 000 [12] vilket skulle innebära färre än 1 000 personer i Sverige.

### **Förskrivarkategori**

Läkare med specialistkompetens i oftalmologi.

### **Rekommenderad behandling idag**

Den behandling som erbjuds idag beror på vilket stadium sjukdomen är i och är främst symtomatisk [2, 13]. Artificiell tårsubstitution och antibiotika för att förhindra infektioner, skyddande linser och vid behov kirurgi kan bli aktuellt [13]. Specifik effektiv behandling av neurotrofisk keratit saknas [2, 3, 13].

### **Klinisk effekt**

Två kliniska prövningar på indikationen neurotrofisk keratit har påbörjats varav den ena är avslutad. Resultaten har dock inte publicerats. Det finns publicerade data från en studie där friska frivilliga behandlades med olika doser cenegermin [14].

De två fas II-studier som utvärderar effekten av cenegermin jämfört med placebo [6, 7] har totalt inkluderat 204 patienter med neurotrofisk keratit [8]. Båda studierna är randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade multicenterstudier där utvärdering av primärvariabeln, komplett läkning av persisterande epitelial defekt eller kornealt sår, har skett centralt [6, 7]. I båda studierna gavs en ögondroppe i det drabbade ögat sex gånger dagligen [8]. I den europeiska studien jämfördes placebo med två olika styrkor cenegermin ögondroppar: 10 µg/ml respektive 20 µg/ml [6]. Uppföljningstiden var 48 eller 56 veckor [6]. I studien som genomförs i USA jämförs cenegermin ögondroppar i styrkan 20 µg/ml i en lösning innehållande antioxidant (metionin) med placebo i en lösning innehållande samma antioxidant [7]. Uppföljningstiden i denna studie var 24 eller 32 veckor [7]. Ingen av studierna var publicerad vid tidpunkt för godkännandet men studiedata har rapporterats av läkemedelsmyndigheterna [8].

Båda studierna visade att signifikant fler patienter behandlade med cenegermin (oavsett dos) uppnådde den primära utfallsvariabeln, komplett läkning av persisterande epitelial defekt eller kornealt sår, jämfört med patienter behandlade med placebo (se tabell) [8].

Fler patienter i behandlingsgrupperna som fick cenegermin 20 µg/ml hade komplett upplärning av kornea, förbättrat visus och bättre korneal sensitivitet jämfört med kontrollgrupperna men resultaten uppnådde inte statistisk signifikans [8]. Av de 31 patienter som bedömts som helt återställda efter åttaveckorsbehandlingen och där uppföljningsdata finns var över 80 procent recidivfria under tolv månaders uppföljning [8].

## **Kliniska observanda**

Fler studiedeltagare med aktiv behandling hade minst en biverkan – 51,9 procent i gruppen behandlad med rhNGF 20 µg/ml jämfört med 38,5 procent i kontrollgruppen i den europeiska studien NGF0212 och 91,3 procent i rhNGF-gruppen jämfört med 75,0 procent i kontrollgruppen i den amerikanska studien NGF0214 [15]. Allvarliga biverkningar förekom dubbelt så ofta i rhNGF gruppen i den europeiska studien men var lika vanliga i den amerikanska. De vanligaste biverkningarna som rapporterats är ögonsmärta (11,1 %), ögoninflammation (8,3 %), fotofobi, ögonlockssmärta (5,6 %), ökat tårflöde (5,6 %) och främmandekroppskänsla (5,6 %) i det behandlade ögat [3, 8]. I europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) bedömningsrapport framgår att i studie NGF0212 avbröt 56 (33,3 %) av de 156 personer som inkluderades i studien sitt deltagande, 36,5 % i de båda armarna med aktiv behandling och 29,6 % i kontrollgruppen [15]. I den amerikanska studien NGF0214 avbröt 15 av 48 deltagare (31,2 %) sitt deltagande, i denna studie däremot fler i kontrollgruppen (37,5 %) än i gruppen med aktiv behandling (25,0 %) [15]. Orsaken till avbrytandena framgår inte. Andelen studiedeltagare med biverkningar var generellt högre i NGF0214 (83,0 %) än i NGF 0212 (45,2 %) vilket indikerar att antioxidanten metionin som ingick både i placebo- och rhNGF-ögondropparna i den amerikanska (NNGF0214) studien påverkar säkerhetsprofilen negativt [15].

## **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Cenegermin ögondroppar studeras enligt företagets hemsida på ett flertal andra oftalmologiska indikationer; xerophthalmia, retinitis pigmentosa, ischemisk opticus neuropati [16] och glaukom [16, 17]. Man studerar även långtidseffekter vid neurotrofisk keratit i de tidigare nämnda studierna som ligger till grund för godkännandet [6, 7].

## **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Studier på moderat till svår neurotrofisk keratit pågår med bland annat PRGF-Endoret (Plasma Rich in Growth Factor, det vill säga tillväxtfaktor-rik plasma) [18] och den Tβ4-baserad substansen RGN-259 [19].

## **Kostnad**

Pris är okänt.

## **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Specifik behandling av tillståndet saknas idag men symtomatisk behandling används. Behandlingen genomförs i hemmet under åtta veckor och torde därmed inte öka vårdbehovet för patienterna. Ökad läkning av korneala sår hos patienter med neurotrofisk keratit minskar risken för penetration och synnedläggning vilket skulle kunna innebära minskat vårdbehov på sikt.

## **Uppföljningsmöjligheter**

Det finns inget nationellt kvalitetsregister över neurotrofisk keratit och tillståndet saknar en egen ICD-10 kod vilket gör uppföljning via befintliga register eller administrativa system i det närmaste omöjligt. Eftersom det rör sig om en liten patientgrupp och patienterna sköts på oftalmologiska kliniker borde lokal klinikbunden uppföljning vara möjlig. Receptförskrivningen kan följas med hjälp av vanlig läkemedelsstatistik.

## **Andra marknader**

Den europeiska marknaden blir den första.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Försäljningsargument kommer sannolikt vara att detta är det första godkända läkemedlet på den specifika indikationen neurotrofisk keratit av måttlig till svår grad, ett tillstånd som kan ha allvarliga konsekvenser och som idag saknar specifik behandling.

### **Författare**

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare i klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga.

**Tabell 1.** Fakta om studierna NCT01756456 (Europa) [6] och NCT02227147 (USA) [7] samt resultat som de presenteras i behandlingsprotokollets förskrivardel [8]

Studie	REPARO, NGF0212 / NCT01756456 [6]	NGF0214 / NCT02227147 [7]
Design	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, fas I/II, multicenterstudie med central utvärdering primärvariabeln	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, fas II, multicenterstudie med parallella grupper och central utvärdering primärvariabeln
Antal patienter som randomiserades	174 varav 156 patienter utvärderades avseende effekt, 52 per arm Ålder: 61±16 år (18–95 år)	48 patienter, 24 per arm Ålder: 65±14 år (33–94 år)
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 år</li> <li>• Neurotrofisk keratit i stadium 2 (persisterande epitelial defekt) eller 3 (kornealt sår) i ett öga</li> <li>• Förekomst av epitelial defekt eller kornealt sår som och inte förbättrats två veckor innan inklusion eller svarat på behandling.</li> <li>• Nedsatt korneal känslighet (≤4 cm med Cochet-Bonnet aesthesiometer) inom området med persisterande epitelial defekt/kornealt sår och nedsatt känsel i minst en ytterligare korneal kvadrant</li> <li>• Bästa korrigerade visus för drabbat öga ≤75 ETDRS bokstäver</li> <li>• Informerat samtycke</li> <li>• Vilja och förmåga att delta</li> <li>• Inkluderade i nationell sjukförsäkring där det finns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samma inklusionskriterier som för REPARO studien <b>med undantag för</b> att båda ögonen kan vara drabbade</li> </ul>
Exklusionskriterier i stora drag För båda studierna (om inte annat anges)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateral neurotrofisk keratit i stadium 2 eller 3. (<b>endast för REPARO-studien</b>)</li> <li>• Pågående infektion ej relaterad till neurotrofisk keratit i drabbat öga.</li> <li>• Annan ögonsjukdom med behov av topikal ögonbehandling i det drabbade ögat eller användning av annan topikal ögonbehandling i det drabbade ögat.</li> <li>• Svår, av prövaren bedömd som irreversibel, synnedsättning i det drabbade ögat.</li> <li>• Schirmer test utan anestesi ≤3 mm/5 minut i det drabbade ögat.</li> <li>• Svår blefarit och/eller svår sjukdom i Meiboms körtel i drabbat öga.</li> <li>• Kirurgi i det drabbade ögat inom 3 månader från inklusion om inte själva kirurgin bedöms orsaka den neurotrofiska keratiten. Behov av ögonkirurgi under studien.</li> <li>• Annan ögonkirurgisk behandling av neurotrofisk keratit än amniotisk membrantransplantation.</li> <li>• Användning av kontaktlinser under studiens behandlingsperiod.</li> <li>• Korneal ulceration av posteriora tredjedelen av kornea eller perforation av det drabbade ögat.</li> <li>• Systemsjukdom eller ögonsjukdom som kan påverka behandlingseffekten eller utvärderingen.</li> <li>• Insättning inom 30 dagar före inklusion eller behov/förutsett behov av ändring i dosering av läkemedel som påverkar trigeminusnerven (exempelvis neuroleptika,</li> </ul>	

	antipsykotika, antihistaminer). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Graviditet eller planerad graviditet inom studietiden samt ammande kvinnor.</li> </ul>					
Jämförelsearmar	Behandling 6 gånger dagligen i 8 veckor med 1 ögondroppe i drabbat öga av endera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cenegermin 10 µg/ml</li> <li>• Cenegermin 20 µg/ml</li> <li>• Placebo</li> </ul>			Behandling 6 gånger dagligen i 8 veckor med 1 ögondroppe i drabbat öga av lösning med antioxidant och endera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cenegermin 20 µg/ml</li> <li>• Placebo</li> </ul>		
Uppföljningstid	48 eller 56 veckor.			24 eller 32 veckor		
Primär utfallsvariabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplet läkning av persisterande epitelial defekt eller kornealt sår efter 4 veckors behandling. Andelen patienter som uppnådde detta bedömdes centralt baserat på korneal fluorescein-färgning efter 4 veckors behandling.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplet läkning av persisterande epitelial defekt eller kornealt sår vecka 8. Andelen patienter som uppnått detta bedömdes centralt baserat på korneal fluorescein-färgning efter 8 veckors behandling.</li> </ul>		
Sekundära utfallsvariabel, ett urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andelen patienter med läkning efter 6 och 8 veckors behandling.</li> <li>• Andelen patienter som uppnådde komplett uppläring av epitelial defekt.</li> <li>• Andelen patienter med förbättrad korneal känsl.</li> <li>• Andelen patienter med försämring från stadium 2 till 3 under behandlingstiden på 8 veckor.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Förbättrad visuell skärpa vecka 8.</li> <li>• Medelförändring avseende bästa korrigerade visus mellan start och behandlingsvecka 8.</li> <li>• Andel patienter som förbättras 15 bokstäver avseende bästa korrigerade visus vid 4, 6 och 8 veckor.</li> </ul>		
Resultat primärt utfallsmått: komplett korneal läkning [8]		4 veckor	8 veckor		4 veckor	8 veckor
	Cenegermin 20 µg/ml	58,0%	74,0%	Cenegermin 20 µg/ml	56,5%	69,6%
	Placebo	19,6%	43,1%	Placebo	37,5%	29,2%
	p=	0,001	0,002	p=	0,191	0,006
Resultat sekundära utfallsmått [8]	Ingen visad statistisk signifikant bättre effekt på funktionsmåten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplet korneal uppläring</li> <li>• Bästa korrigerade visus</li> <li>• Korneal sensitivitet</li> </ul>					
Biverkningar för cenegermin 20 µg/ml [8]		<b>Frekvens</b>		<b>Biverkning</b>		
	Infektion/infestation	Ovanligt (≥1/1,000 - <1/100)		Korneal abscess		
	Nervsystemet	Vanligt (≥1/100 - <1/10)		Huvudvärk		
	Ögonsjukdomar	Mycket vanligt (≥1/10)		Ögonsmärta		
		Vanligt (≥1/100 - <1/10)		Ögoninflammation, ögonlockssmärta, främmandekroppskänsla i ögat, ökat tårflöde, blefarit, konjunktival hyperemi, fotofobi, ögonirritation		
	Ovanligt (≥1/1,000 - <1/100)		Korneal neovaskularisering			

## Referenser

1. Dompé Ophthalmology. [Accessed July 17, 2017]. <http://www.dompe.com/Ophthalmology/>
2. Public summary of opinion on orphan designation: Recombinant human nerve growth factor for the treatment of neurotrophic keratitis. [Accessed July 17, 2017]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/02/WC500200882.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/02/WC500200882.pdf)
3. European Medicines Agency. New medicine for rare eye disease. Oxervate reviewed under accelerated assessment. [Accessed July 18, 2017]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2017/05/WC500228092.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/05/WC500228092.pdf)
4. Oxervate, Product information. [Accessed July 18, 2017]. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1197.htm#EndOfPage>
5. Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO, et al. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Current neuropharmacology*. 2015;13:294-303.
6. U.S. National Institutes of Health. Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. (REPARO). [Accessed July 18, 2017]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756456>
7. U.S. National Institutes of Health. Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients With Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. [Accessed July 18, 2017]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147>
8. . EAMS Information for HCP [Oxervate]. [Accessed July 18, 2017]. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/618871/EAMS\\_treatment\\_protocol\\_-\\_information\\_for\\_HCP.PDF](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/618871/EAMS_treatment_protocol_-_information_for_HCP.PDF)
9. Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2014;231:191-7.
10. Neurotrophic keratopathy. [Accessed July 18, 2017]. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=16681&MISSING%20CONTENT=Cheratopatia-neurotrofica&title=Cheratopatia-neurotrofica](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=16681&MISSING%20CONTENT=Cheratopatia-neurotrofica&title=Cheratopatia-neurotrofica)
11. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2014;8:571-9.
12. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, et al. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. *International ophthalmology*. 2017.
13. Yanai R, Nishida T, Chikama T, et al. Potential New Modes of Treatment of Neurotrophic Keratopathy. *Cornea*. 2015;34 Suppl 11:S121-7.
14. Ferrari MP, Mantelli F, Sacchetti M, et al. Safety and pharmacokinetics of escalating doses of human recombinant nerve growth factor eye drops in a double-masked, randomized clinical trial. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2014;28:275-83.
15. European Medicines Agency. Assessment report OXERVATE International non-proprietary name: cenegermin [Accessed August 18, 2017].

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004209/WC500232107.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004209/WC500232107.pdf)

16. Dompé. R&D Pipeline. [Accessed July 18, 2017]. <http://www.dompe.com/RnD-Pipeline/>
17. U.S. National Institutes of Health. Study to Evaluate Safety and Efficacy of rhNGF Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients With Glaucoma (NGF-Glaucoma). [Accessed July 18, 2017]. NGF <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02855450>
18. U.S. National Institutes of Health. Efficacy and Safety of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Eye-drops in the Treatment of Neurotrophic Keratitis. [Accessed July 18, 2017].  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02707120?id=NCT01756456+OR+NCT02227147+OR+NCT02707120+OR+NCT02600429+OR+NCT03084861+OR+NCT03037450+OR+NCT01794312+OR+NCT00238862&rank=3&load=cart>
19. U.S. National Institutes of Health. Assessment of the Safety and Efficacy Study of RGN-259 Ophthalmic Solutions for Neurotrophic Keratopathy : SEER-1. [Accessed July 18, 2017].  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600429?id=NCT01756456+OR+NCT02227147+OR+NCT02707120+OR+NCT02600429+OR+NCT03084861+OR+NCT03037450+OR+NCT01794312+OR+NCT00238862&rank=4&load=cart>