

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cenegermina (Oxervate®) en el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada o grave.

IPT, 57/2019. V1

Fecha de publicación: 30 de octubre de 2019[†]

La queratitis neurotrófica (QN) es una enfermedad degenerativa que afecta a la córnea originada por la afectación del nervio trigémino que da lugar a una falta de sensibilidad corneal. Se produce una reducción del reflejo lagrimal así como alteraciones morfológicas y metabólicas a nivel del epitelio corneal causando defectos epiteliales recurrentes o persistentes. Es una enfermedad de larga duración e incapacitante por el daño corneal y la potencial pérdida de visión (1-3).

La QN tiene una prevalencia estimada de menos de 5/10.000 personas (1). Existen tres fases de la enfermedad de acuerdo a la gravedad, el estadio 1 que se caracteriza por cambios epiteliales corneales superficiales y edema corneal, el estadio 2 (QN moderada) con defectos epiteliales corneales recurrentes o persistentes (DEP) y el estadio 3 (QN grave) en el que se manifiestan úlceras corneales con afectación del estroma y posible progresión a perforación corneal. Se calcula que un tercio de los pacientes con QN pertenecen a los estadios 2 y 3 de la enfermedad.

Las causas de la QN son numerosas y heterogéneas (queratitis herpéticas, lesiones ocupantes de espacio a nivel intracraneal, procedimientos neuroquirúrgicos que producen alteración en la rama oftálmica del nervio trigémino, etc).

Los pacientes habitualmente no presentan síntomas por la falta de sensibilidad corneal, con la consiguiente discrepancia entre los hallazgos clínicos y los síntomas.

El pronóstico de la QN depende de la causa que esté produciendo la alteración de la sensibilidad corneal, del grado de hipo/anestesia corneal y de la asociación con otras enfermedades oculares, siendo importante el diagnóstico precoz (1-3).

El tratamiento de la QN depende de la gravedad de la enfermedad. En el estadio 1 el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad y transparencia de la córnea y evitar la alteración del epitelio corneal. En el estadio 2 prevenir la afectación estromal y la formación de úlceras corneales, así como facilitar la cicatrización. En el estadio 3 prevenir o frenar la queratolisis y perforación corneal para preservar la visión. Actualmente no existen estrategias terapéuticas satisfactorias y el tratamiento que se maneja es fundamentalmente de soporte. En todos los estadios se utilizan lágrimas artificiales para mejorar la integridad de la superficie corneal. Se recomienda el uso de antibióticos tópicos para prevenir infecciones oculares en los estadios 2 y 3. También se emplean de manera experimental colirios con hemoderivados (suero autólogo, plasma rico en plaquetas) para facilitar la cicatrización corneal. Existen también algunas estrategias quirúrgicas (tarsorrafia, colgajos conjuntivales, trasplante de membrana amniótica, inyección de

toxina botulínica tipo A, queratoplastia) y tratamientos no farmacológicos como el uso de lentes de contacto terapéuticas (en los casos más avanzados de la enfermedad). En algunos casos, se emplean regeneradores de la matriz extracelular como el polisulfato de carboximetilglucosa. En general, ninguno de los tratamientos que se usan en la práctica clínica son capaces de recuperar la inervación corneal y mejorar la sensibilidad corneal. Los tratamientos quirúrgicos además generalmente van asociados a cambios estéticos y deterioro de la función visual con impacto negativo para el paciente (1-4).

CENEGERMINA (OXERVATE®)

Cenegermina es un medicamento autorizado para el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos. Tiene la designación de medicamento huérfano para esta indicación.

Se encuentra disponible en colirio en solución libre de conservantes con una concentración de 20 microgramos/ml. La dosis recomendada es de una gota de cenegermina en el saco conjuntival del ojo afectado, 6 veces al día, con un intervalo de 2 horas, comenzando por la mañana y en el plazo de 12 horas. El tratamiento debe continuar durante ocho semanas.

Se recomienda que el tratamiento con Cenegermina sea iniciado y supervisado por un oftalmólogo (5,6).

Farmacología

Cenegermina es una forma recombinante del factor de crecimiento nervioso humano, que tiene un efecto trófico e induce el crecimiento y la supervivencia de las células del epitelio corneal. Los efectos de cenegermina están relacionados con su capacidad para estimular la cicatrización corneal y la recuperación de la integridad de la superficie ocular en pacientes con queratitis neurotrófica con defectos epiteliales persistentes o úlceras corneales (5).

Eficacia

El programa de desarrollo clínico de cenegermina para el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada o grave incluye cinco estudios clínicos de los cuales dos son considerados estudios pivotales (NGF0212 y NGF0214) que incluyeron 204 sujetos adultos (5,7,8).

Estudio NGF0212 (REPARO) (5,7,8)

Es un ensayo fase I/II aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con vehículo, en grupos paralelos, de 8 semanas de duración con un período de 48 o 56 semanas de seguimiento para evaluar dos dosis de cenegermina (10 µg/ml y 20 µg/ml) en pacientes adultos con estadios 2 y 3 de QN llevado a cabo en la Unión Europea. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1. Para el grupo de tratamiento con el vehículo que no alcanzó la cicatrización completa a las 8 semanas, tuvo lugar una segunda aleatorización para recibir medicación activa a dosis de 10 µg/ml o 20 µg/ml con una proporción 1:1. Solo la fase II fue incluida en el análisis de eficacia (el estudio también incluía una fase I para la evaluación de parámetros farmacocinéticos). Se incluyeron pacientes adultos con QN estadio 2 o 3 con alteración corneal de al menos dos semanas de duración refractaria a tratamiento en un único ojo, sensibilidad corneal disminuida (≤ 4 cm con el estesiómetro de Cochet-Bonnet en el área de DEP o úlcera corneal) y mejor agudeza visual corregida (BCVA por sus siglas en inglés) de ≤ 75 letras con la escala ETDRS (siglas en inglés del “Estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética”), que fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento (dos dosis de cenegermina y vehículo). Tras 8 semanas de tratamiento controlado, los pacientes

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

fueron seguidos en una fase abierta bien durante 48 semanas, o bien durante 56 semanas en el caso de los sujetos que habían recibido vehículo y no presentaban cicatrización corneal completa a las 8 semanas y que pasaron a recibir cenegermina. El análisis de eficacia para el período de seguimiento (hasta la semana 48 ó 56) sólo se consideró para aquellos pacientes que obtuvieron la cicatrización completa en la semana 8 o en la 16.

Los pacientes con cicatrización corneal completa en la semana 8 podían recibir otra pauta de tratamiento durante la fase de seguimiento si presentaban recurrencia. Cenegermina se administró 6 veces al día.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que experimentan cicatrización corneal completa definida como el diámetro mayor de tinción con fluoresceína inferior a 0,5 mm en el área de la lesión corneal, a las 4 semanas de tratamiento, mediante evaluación centralizada. Los resultados también fueron evaluados por el investigador. Además de la variable primaria, hubo diferentes variables secundarias medidas hasta las 8 semanas de duración, así como hasta la finalización del periodo de seguimiento (48 - 56 semanas). Por último, se recogieron diversas variables exploratorias.

Se aleatorizaron un total de 156 pacientes, 52 en cada grupo de tratamiento. Del total, un 69,9% (109 pacientes) pasaron a la fase de seguimiento. De los 52 pacientes aleatorizados al grupo del vehículo durante 8 semanas, el 44,2% (23 pacientes) recibieron una segunda aleatorización para el período de seguimiento, 10 asignados a la dosis más baja de cenegermina (10 µg/ml) y 13 a la dosis más alta (20 µg/ml). De los 23 un 95,7% (22 pacientes) pasaron a la fase de seguimiento. Un total de 52 pacientes (33,3%) se retiraron de forma prematura del estudio (19 pacientes del grupo de cenegermina 10 µg/ml; 19 pacientes del grupo de cenegermina 20 µg/ml; 14 pacientes del grupo vehículo)

Las características basales de los 3 grupos eran homogéneas. La edad media de los pacientes incluidos era de 60,6 años con un rango de 18 a 95. El 48,7% estaban en estadio 2 y el 51,3% en estadio 3 de la QN. La duración media de la enfermedad era de 28 meses. La etiología más frecuente era la queratitis herpética, seguida de los procedimientos quirúrgicos, el ojo seco y la diabetes mellitus. El 42,3% de los pacientes reportaron el uso de tratamientos previos para la QN (antibióticos tópicos 60,9%, lágrimas o geles artificiales 50,6%, lágrimas o geles artificiales sin conservantes 45,5%, lentes de contacto terapéuticas 30,1%).

En la fase II se utilizó análisis por intención de tratar (IT) cuya población incluida fue de 156 pacientes. Asimismo, en el periodo de seguimiento se incluyeron 23 pacientes que recibieron cenegermina tras tratamiento las primeras 8 semanas con vehículo.

En cuanto a la variable principal de eficacia, la cicatrización completa a las 4 semanas se logró en 67 pacientes, 54,9% del grupo de cenegermina 10 µg/ml, 58% del grupo de cenegermina 20 µg/ml y 19,6% del grupo del vehículo. Hubo significación estadística entre los grupos de cenegermina y el grupo del vehículo, pero no entre las dos dosis de cenegermina (tabla 1).

En la tabla 2 se recogen los resultados de diferentes variables secundarias utilizadas para la evaluación de la eficacia.

Cuando las variables porcentaje de pacientes con cicatrización corneal a las 4 y 8 semanas fueron evaluadas por el investigador, los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos coincidiendo con los obtenidos por la evaluación centralizada, aunque las diferencias obtenidas fueron más pequeñas.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa (evaluación centralizada) a las 4 semanas en la población IT del estudio NGF0212.

	Cenegermina 10 µg/ml (N=52)	Cenegermina 20 µg/ml (N=52)	Vehículo (Control) (N=52)
Cicatrización corneal completa	28 (54,9%)	29 (58,0%)	10 (19,6%)
Comparación tratamientos^a Cenegermina vs. vehículo			
Diferencia en % cicatrización completa	35,3%	38,4%	
IC 97,06% ^b	(15,88 – 54,71)	(18,96 – 57,83)	
valor p ^c	<0,001	<0,001	
Comparación exploratoria tratamientos Cenegermina 10 µg/ml vs. 20 µg/ml			
Diferencia en % cicatrización completa	3,1%		
IC 97,06% ^b	(-18,38 – 24,58)		
valor p ^c	0,754		

Abreviaturas: IC=intervalo confianza; IT= análisis por intención de tratar

^aLas dos dosis de cenegermina fueron comparadas con el vehículo (control)

^bIC asintótico (Wald).

^cvalor de p asintótico basado en el coeficiente de Pearson de la prueba Chi-cuadrado.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias del estudio NGF0212 mediante evaluación centralizada.

	Cenegermina 10 µg/ml (N=52)	Cenegermina 20 µg/ml (N=52)	Vehículo (Control) (N=52)
Cicatrización corneal completa a las 8 sem. n/N (%)	38 (74,5)	37 (74,0)	22 (43,1)
Diferencia; (IC 97,06%); p 31,4%; (11,25 - 51,49); p = 0,001 [†] 30,9%; (10,6 - 51,13); p = 0,002 [‡] -0,5%; (-19,46 - 18,44); p = 0,953 [§]			
Aclaramiento corneal completo a las 4 sem. n/N (%)	10 (20,8)	8 (19,5)	3 (7,1)
Diferencia; (IC 95%); p 13,7%; (-0,19 - 27,57); p = 0,065 [†] 12,4%; (-2,05 - 26,78); p = 0,097 [‡]			
Aclaramiento corneal completo a las 8 sem. n/N (%)	13 (27,1)	9 (21,4)	4 (10,0)
Diferencia; (IC 95%); p 17,1%; (1,45 - 32,72); p = 0,043 [†] 11,4%; (-4,08 - 26,93); p = 0,157 [‡]			
Cambio agudeza visual desde el basal a las 8 sem. (DE)	15,8 (16,82)	11,9 (20,9)	6,9 (15,44)
Diferencia; (IC 95%); p 8,9; (1,33 - 16,50); p = 0,022 [†] 5,0; (-2,90 - 12,88); p = 0,213 [‡] -3,09; (-11,47 - 3,62); p = 0,305 [§]			
Mejora en la sensibilidad corneal a las 8 sem. n/N (%)	33 (78,6)	29 (76,3)	26 (68,4)
Diferencia; (IC 95%); p 10,2%; (-9,15 - 29,45); p = 0,303 [†] 7,9%; (-12,13 - 27,92); p = 0,442 [‡] 2,3%; p = 0,809 [§]			
Recuperación ≥ 15 letras en la agudeza visual a las 8 semanas, n/N (%)	24 (50,0)	17 (41,5)	9 (22,5)
Diferencia; (IC 95%); p 27,5%; (8,33 - 46,67); p = 0,008 [†] 19,0%; (-0,91 - 38,83); p = 0,068 [‡] 8,5%; p = 0,421 [§]			

[†]: Comparación cenegermina 10 µg/ml vs. vehículo.

[‡]: Comparación cenegermina 20 µg/ml vs. vehículo.

[§]: Comparación cenegermina 10 µg/ml vs. cenegermina 20 µg/ml.

Respecto a la agudeza visual (BCVA) no hubo diferencias significativas entre cenegermina y el grupo control a las 4 semanas pero sí las hubo a las 8 semanas únicamente para la dosis de 10 µg/ml ($p = 0,008$). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la variable sensibilidad corneal ni a las 4 ni a las 8 semanas en ninguna de las comparaciones de los tratamientos.

En un análisis exploratorio donde se evaluaron diversas variables se observó que el tiempo hasta la cicatrización completa era menor para ambos grupos de cenegermina frente al control (29 días para cenegermina 10 µg/ml, 28 días para cenegermina 20 µg/ml y 56 días para el vehículo).

Este estudio además de las 8 semanas de duración tuvo un periodo de seguimiento de 48-56 semanas. En la tabla 3 se observan el porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa en la semana 8/16 y que la mantuvieron durante el seguimiento.

Un análisis post-hoc de los 23 pacientes del grupo vehículo que empeoraron o no tuvieron cicatrización completa en la semana 8 y que recibieron cenegermina en las semanas 8-16, mostró que el 40% y el 61,5% de los pacientes con las dosis de 10 y 20 µg/ml respectivamente presentaron cicatrización completa a las 16 semanas.

Tabla 3. Porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa a las 8/16 semanas y que mantuvieron la cicatrización durante el seguimiento en la población IT del estudio NGF0212.

Tiempo desde fin tratamiento	Se mantuvo la cicatrización	Cenegermina 10 µg/ml (N=62)	Cenegermina 20 µg/ml (N=65)	Vehículo (control) (N=29)
12 semanas (semana 20/28)	si	34 (87,2%)	33 (89,2%)	20 (100%)
	No	5 (12,8%)	4 (10,8%)	0
	Total	39 (100%)	37 (100%)	20 (100%)
24 semanas (semana 32/40)	si	28 (82,4%)	33 (89,2%)	20 (100%)
	No	6 (17,6%)	4 (10,8%)	0
	Total	34 (100%)	37 (100%)	20 (100%)
36 semanas (semana 44/52)	si	26 (83,9%)	32 (84,2%)	20 (100%)
	No	5 (16,1%)	6 (15,8%)	0
	Total	31 (100%)	38 (100%)	20 (100%)
48 semanas (semana 56/64)	si	26 (83,9%)	28 (80,0%)	19 (95,0%)
	No	5 (16,1%)	7 (20,0%)	1 (5,0%)
	Total	31 (100%)	35 (100%)	20 (100%)

Estudio NGF0214 (5)

Es un ensayo fase II aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con vehículo, en grupos paralelos, para evaluar la eficacia de 20 µg/ml de cenegermina en pacientes adultos con estadios 2 y 3 de QN con una duración de 8 semanas y un periodo de seguimiento de 24 – 32 semanas. Este estudio se llevó a cabo en Estados Unidos Se incluyeron pacientes con alteración corneal (estadios 2 o 3) de al menos dos semanas de duración en uno o en los 2 ojos, sensibilidad corneal disminuida (≤ 4 cm con el estesiómetro de Cochet-Bonnet) y agudeza visual (BCVA) de ≤ 75 letras con la escala ETDRS que fueron aleatorizados en proporción 1:1 al grupo tratamiento (20 µg/ml de cenegermina) o al grupo control (vehículo). Tras 8 semanas los pacientes fueron seguidos en una fase abierta durante 24 semanas, o 32 semanas en el caso de los sujetos que recibieron vehículo y no presentaron cicatrización corneal completa a las 8 semanas y que pasaron a recibir cenegermina, al igual que en el

estudio NGF0212. Los pacientes con cicatrización corneal completa en la semana 8 podían recibir otra pauta de tratamiento durante la fase de seguimiento si presentaban recurrencia.

En este estudio, a diferencia del NGF0212, tanto la formulación de cenegermina como del vehículo contenían el antioxidante metionina (mejora la estabilidad del producto), igual a la formulación finalmente comercializada. Cenegermina se administró 6 veces al día.

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de pacientes que experimentaron cicatrización corneal completa mediante evaluación centralizada (tinción corneal con fluoresceína) y definida como el diámetro mayor de tinción inferior a 0,5 mm en el área de la lesión corneal, a las 8 semanas de tratamiento.

Se aleatorizaron un total de 48 pacientes, 24 a cada grupo, aunque finalmente uno de ellos del grupo tratamiento no llegó a recibir medicación de estudio. De los 47, un 68,8% completaron el período de tratamiento de 8 semanas (75% en el grupo de cenegermina y 62,5% en el de control). Del total de pacientes del grupo control, 13 continuaron en la fase no controlada recibiendo al menos una dosis de cenegermina. Se hizo análisis por intención de tratar (IT).

Las características basales de los 2 grupos eran homogéneas. La edad media de los pacientes incluidos era de 65,2 años (rango 33- 94 años). La casi totalidad de los pacientes tenían un historial de otras afecciones oculares (cataratas, disfunción de las glándulas de Meibomio, ojo seco, blefaritis). Muchos de ellos tenían antecedentes de procedimientos quirúrgicos oculares (implantes de lentes intraoculares, injerto de membrana amniótica, cataratas). El 68,8% de los pacientes estaban en estadio 2 (62,5% en el grupo tratamiento y 75% grupo vehículo) y el resto en estadio 3 de la QN. Entre el 79,2% (grupo vehículo) y el 91,3% (grupo cenegermina) habían recibido tratamientos previos oftalmológicos para la QN (lágrimas artificiales 33,3% (grupo vehículo) y 39,1% (grupo cenegermina); ganciclovir 26,1% (grupo cenegermina); moxifloxacino 17,4% (grupo cenegermina) y 25% (grupo vehículo); acetato de prednisolona 39,1% (grupo cenegermina); 16,7% (grupo vehículo)).

En cuanto a los resultados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de cenegermina en la variable primaria del estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa a las 8 semanas mediante evaluación centralizada en la población IT del estudio NGF0214

Visita		Cenegermin a 20 µg/ml (N=24)*	Vehículo Control (N=24)	Total (N=48)
Semana 8	Datos no perdidos, n	23	24	47
	Cicatrización completa, n (%)	16 (69,6)	7 (29,2)	23 (48,9)
Comparación tratamiento s (Cenegermin a vs. control)	Diferencia en % cicatrización completa	40,4		
	IC 95%	(14,2— 66,6)		
	valor p^1	0,006		

*Un paciente (aleatorizado a cenegermina pero no elegible) que no tenía datos post-basales, se asumió como datos perdidos y se excluyó de los análisis. Los porcentajes se calcularon de acuerdo a esta circunstancia.

[1]: el valor de p procede de una prueba Chi-cuadrado 2x2.

Cuando la variable primaria fue evaluada por el investigador continuó siendo estadísticamente significativa aunque la diferencia fue más pequeña (36,1%; IC 95% 9,4 —62,7; $p = 0,013$).

Las diferencias entre el grupo de cenegermina y el grupo control (vehículo) para la cicatrización completa a las 4 y a las 6 semanas no fueron estadísticamente significativas ni cuando la variable se midió mediante evaluación centralizada ni cuando lo hizo el investigador.

Los 11 pacientes que estuvieron en el grupo control en la primera fase de 8 semanas y que o bien no tenían cicatrización completa al final de esa fase o abandonaron prematuramente durante la misma pero que completaron el ciclo de tratamiento con cenegermina de la semana 8 a la 16, presentaron cicatrización completa en la valoración del investigador (no hubo datos de todos los pacientes para la evaluación centralizada).

La variable secundaria agudeza visual (BCVA) se midió con el cambio medio en las letras de la escala ETDRS desde el momento basal hasta las 8 semanas. No hubo diferencias significativas entre cenegermina y el grupo control.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre cenegermina y vehículo para las variables sensibilidad corneal a las 8 semanas y aclaramiento corneal a las 4, 6 y 8 semanas,

El 14,3% (2 de 14) de los pacientes del grupo de cenegermina que presentaron cicatrización completa en la última visita del período controlado, tuvieron que volver a ser tratados por presentar recurrencia. Respecto a los pacientes que recibieron vehículo en el período controlado y luego cenegermina y lograron la cicatrización completa, la cifra de retratamiento por recurrencia fue del 30% (3 de 10). En los 7 pacientes que recibieron vehículo durante el período de tratamiento controlado, y que no se sometieron a tratamiento con cenegermina, ninguno fue tratado por recurrencia.

Análisis inter-estudio NGF0212 y NGF0214 (5.)

Se llevó a cabo una comparación incluyendo los grupos de cenegermina 20 µg/ml y vehículo del estudio NGF0212, y ambos grupos del estudio NGF0214, para comparar la administración del colirio en solución 6 veces al día en los preparados con o sin metionina (tanto cenegermina como el vehículo).

La variable primaria de eficacia es la cicatrización completa del defecto epitelial persistente o la úlcera corneal a las 8 semanas según las imágenes de la tinción con fluoresceína mediante evaluación centralizada.

Entre los dos estudios, 115/152 (75,7%) pacientes completaron las 8 semanas de tratamiento controlado. El índice de retiradas fue similar para los dos grupos de cenegermina tanto con metionina como sin ella (25%), pero fue superior para el grupo de vehículo con metionina (37,5%) frente al de sin metionina (7,7%).

Las características basales eran bastante similares entre los cuatro grupos, aunque el porcentaje de pacientes en estadio 3 fue superior para los dos grupos del estudio NGF0212, y la duración media de la enfermedad fue algo más prolongada en el estudio NGF0214, con una mayor frecuencia de medicación concomitante ocular durante la fase de tratamiento controlado también en este estudio.

Respecto a la variable primaria, el porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa en la semana 8 fue similar para los dos grupos de cenegermina, con y sin metionina, y significativamente mayor que el de los grupos con vehículo, con y sin metionina (tabla 5).

Para valorar la gravedad de la enfermedad (estadios 2 y 3) en la consistencia del efecto se hizo un análisis post-hoc conjunto cuyas diferencias entre los grupos de cenegermina y vehículo fueron

estadísticamente significativas tanto para el estadio 2 como el 3 y tanto cuando se incluían en el análisis las dos dosis de cenegermina ($p = 0,003$ para estadio 2 y $p < 0,001$ para estadio 3) como cuando sólo se incluía la dosis de 20 µg/ml ($p = 0,006$ para estadio 2 y $p = 0,002$ para estadio 3).

Tabla 5. Comparación inter-estudio NGF0212/NGF0214: Porcentaje de pacientes que lograron la cicatrización completa (evaluación centralizada) a las 8 semanas en la población IT.

	NGF0212		NGF0214	
	Vehículo (N=52)	Cenegermina 20 µg/ml (N=52)	Vehículo + M (N=24)	Cenegermina + M 20 µg/ml (N=23)
Cicatrización completa alcanzada (casos observados)				
Sí	22 (56,4%)	35 (83,3%)	6 (42,9%)	15 (83,3%)
No	17 (43,6%)	7 (16,7%)	8 (57,1%)	3 (16,7%)
Sin datos	13	10	10	5
Odds-ratio (NGF0212/ NGF0214) (IC 95%) 1,24 (0,52-2,97)				
Cicatrización completa alcanzada (casos sin datos imputados como fallos)				
Sí	22 (42,3%)	35 (67,3%)	6 (25,0%)	15 (62,5%)
No	30 (57,7%)	17 (32,7%)	18 (75,0%)	9 (37,5%)
Odds-ratio (NGF0212/ NGF0214) (IC 95%) 1,56 (0,78-3,10)				
Cicatrización completa alcanzada (última observación llevada a cabo)				
Sí	22 (43,1%)	37 (74,0%)	7 (29,2%)	16 (69,6%)
No	29 (56,9%)	13 (26,0%)	17 (70,8%)	7 (30,4%)
Odds-ratio (NGF0212/ NGF0214) (IC 95%) 1,47 (0,73-2,94)				

Abreviaturas: IC=intervalo de confianza; IT=por intención de tratar; M=metionina

Seguridad (5,7,9)

La valoración de la seguridad se basa en los datos agregados por un lado de los estudios pivotaes en pacientes con estadios 2 y 3 de QN (NGF0212: población europea y NGF0214: población de EEUU) y por otro, del conjunto de 5 estudios con cenegermina incluyendo dos ECA pivotaes QN, más otro en voluntarios sanos (9), otro en pacientes con enfermedad de ojo seco de moderada a grave y por último, otro en retinitis pigmentosa con dosis más altas y mayor duración de tratamiento (5). Los estudios pivotaes son la base principal para la valoración de la seguridad y el análisis del conjunto de los 5 estudios proporciona datos de apoyo. También se hicieron análisis comparativos entre las dos dosis de cenegermina utilizadas en los estudios pivotaes y entre las dos formulaciones empleadas, con y sin metionina.

Un total de 315 sujetos fueron expuestos a cenegermina, de los cuales 177 fueron pacientes con QN, y de éstos a su vez 82 recibieron la dosis finalmente autorizada (20 µg/ml, 6 gotas al día). De los 82 solamente 23 recibieron la formulación que incluye metionina como excipiente. También hay datos adicionales de 23 y 13 pacientes de los estudios NGF0212 y NGF0214, respectivamente, que fueron inicialmente asignados al grupo control, pero que posteriormente recibieron cenegermina entre las semanas 8 y 16 del estudio.

El análisis comparativo de los pacientes durante la fase controlada de los estudios NGF0212 y NGF0214, sugería un peor perfil de de seguridad para los grupos con metionina, tanto el grupo de cenegermina como el grupo control (vehículo). Los porcentajes de pacientes con al menos un evento adverso (EA) fueron del 45,2%

para el estudio NGF0212 y del 83% para el NGF0214, con al menos un EA grave 13,5% para el NGF0212 y 14,9% para el NGF0214, con al menos un acontecimiento adverso (AA) relacionado con la medicación de estudio 18,3% para el NGF0212 y 38,3% para el NGF0214, y con un mayor porcentaje de pacientes que presentaron retiradas en el estudio con metionina. Los eventos adversos más frecuentes fueron los oculares, y estos estuvieron más presentes en el estudio NGF0214, tanto en el grupo de vehículo como en el de cenegermina. Los EA más frecuentes en el grupo de cenegermina 20 µg/ml en los estudios NGF0212 y NGF0214 fueron dolor ocular (9,6% y 30,4%), agudeza visual reducida (5,8% y 21,7%), aumento del lagrimeo (0% y 17,4%) e hiperemia ocular (1,9% y 17,4%). Otros EA recogidos por más del 8% de pacientes fueron: defecto del epitelio corneal, cataratas, molestias oculares, sensación de cuerpo extraño y fotofobia. También se recogieron EA gastrointestinales, infecciones y EA relacionados con el sistema musculoesquelético y con el sistema nervioso central.

En el estudio NGF0212, en el que se probaron dos dosis de cenegermina, 10 y 20 µg/ml, hubo una tendencia a una mayor frecuencia de AA con la dosis más alta.

En la fase de seguimiento del estudio NGF0212, sólo merece destacarse que de los 13 pacientes que recibieron un ciclo adicional de tratamiento con cenegermina, 7 experimentaron AA oculares asociados al tratamiento, y en concreto, 4 pacientes tuvieron 10 AA oculares con la fecha de comienzo durante el período de re-tratamiento.

En el desarrollo clínico de cenegermina en pacientes con QN no se produjo ninguna muerte que se pudiera considerar relacionado con el tratamiento. La mayoría de AA graves fueron oculares (13,5% pacientes en NGF0212 y 14,9% pacientes en NGF0214).

Respecto a las retiradas de los estudios del desarrollo clínico por AA no hubo una clara asociación al uso de cenegermina. En los estudios NGF0212 y NGF0214, tanto en los grupos de cenegermina como del vehículo, la primera causa de retirada fueron los AA oculares (8,7% en NGF0212 y 14,9% en NGF0214), seguidos de la progresión de la enfermedad (4,8% en NGF0212 y 10,6% en NGF0214), que fue más frecuente para el grupo control para que el de cenegermina (5,8% vs. 3,8% en NGF0212 y 12,5% vs. 8,7% en NGF0214).

Para el conjunto de 5 estudios donde 315 pacientes recibieron cenegermina en distintas indicaciones y por un período más prolongado, hasta 24 meses, la mayoría de los EA fueron oculares, presentándolos el 73,9% de los sujetos con EA y representando el 66,2% de los EA. El tipo de EA ocular fue similar a los comentados anteriormente en los estudios NGF0212 y NGF0214, aunque las frecuencias fueron ligeramente inferiores.

En general, la mayor parte de los AA fueron oculares y de naturaleza leve y transitoria. Igual ocurre con los AA graves solo que estos fueron de intensidad leve o moderada.

No se ha estudiado de manera específica la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se dispone de datos en población pediátrica.

DISCUSIÓN (5,7,9-11)

Cenegermina ha recibido la autorización de comercialización para el tratamiento de la QN moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos. La QN es una enfermedad rara, con afectación corneal grave y riesgo de pérdida de la visión. La población a la que está destinada representa alrededor de un tercio de los enfermos con esta patología.

La evidencia de eficacia de cenegermina se basa en los dos estudios pivotaes (NGF0212 y NGF0214) que son ensayos fase II, aleatorizados y controlados con vehículo, ya que no existe un

tratamiento estándar autorizado para la QN y lo que se utiliza son medidas de apoyo y soporte. Hay que mencionar el cambio de formulación entre ambos estudios incluyendo el antioxidante metionina en el segundo estudio, para aumentar la estabilidad del producto y por tanto, solamente ese estudio incluía la misma dosis y formulación prevista para la comercialización del producto, por lo que la población en la que se ha probado el fármaco comercializado es bastante escasa.

El número de pacientes incluidos en los estudios es un factor potencialmente limitante para la robustez de las conclusiones de eficacia.

Se incluyeron en los estudios clínicos pacientes con diferentes etiologías de la QN.

La eficacia de cenegermina en QN se basó en la capacidad de cicatrización de la superficie corneal frente al vehículo (formulación idéntica sin cenegermina) en los dos estudios pivotaes y quedó demostrada al analizar los resultados de dichos estudios relativos al porcentaje de pacientes que experimentan cicatrización corneal completa medida por evaluación centralizada a las 8 semanas de tratamiento con significación estadística favorable a cenegermina en los dos estudios. Los resultados se mantuvieron estadísticamente significativos cuando la evaluación fue realizada por el investigador, aunque la diferencia observada fue menor. Además, a las 4 semanas de tratamiento ya se evidenciaban los efectos beneficiosos en la capacidad de cicatrización corneal de cenegermina frente al vehículo con significación estadística para el estudio NGF0212 (variable primaria del estudio) y sin significación estadística para el estudio NGF0214.

Por otro lado, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en variables secundarias como la agudeza visual, aclaramiento corneal y mejora en la sensibilidad corneal y variables relacionadas con la funcionalidad.

La diferencia observada (30-40%) en la cicatrización completa a las 8 semanas de cenegermina 20 µg/ml frente al control se puede considerar clínicamente relevante, lo que podría suponer una mejoría significativa en la prevención de la progresión de la enfermedad.

Los análisis de subgrupos *post-hoc* llevados a cabo no mostraron diferencias relevantes en la tasa de cicatrización corneal en función del estadio 2 y 3 de la enfermedad y en función de las etiologías principales de la QN.

Las dosis de 10 µg/ml y 20 µg/ml tuvieron un perfil de eficacia muy similar, sin diferencias significativas entre ellas en las variables evaluadas. No obstante, la dosis de 20 µg/ml fue finalmente seleccionada para su comercialización basada en los datos más favorables en algunos parámetros como una cicatrización corneal más precoz, un incremento en el número de pacientes sin tinción corneal y una recurrencia más tardía tras la cicatrización corneal, y un perfil de seguridad aceptable, aunque con frecuencia algo superior de AA. Sin embargo, la dosis de 10 µg/ml obtuvo mejores resultados en el aclaramiento corneal, en el cambio de la agudeza visual y en la recuperación de 15 letras en la agudeza visual a las 8 semanas.

La fase de seguimiento de los estudios NGF0212 (48 semanas) y NGF0214 (24 semanas) incluía el tratamiento con cenegermina entre las semanas 8 y 16 de los pacientes asignados al control al principio del estudio y que no lograron la cicatrización completa a las 8 semanas, y además permitía el re-tratamiento con cenegermina en los pacientes que presentaron recurrencia. Los datos de esta fase de seguimiento son relevantes para la valoración del medicamento porque los pacientes con QN pueden requerir tratamiento a largo plazo y/o repetido.

En los estudios pivotaes, el 80-83% de los pacientes que recibieron cenegermina y lograron la cicatrización completa a las 8

semanas, mantuvieron dicho objetivo al finalizar el período de seguimiento de 48 semanas.

En ambos estudios, las tasas de respuesta de los grupos del vehículo fueron elevadas, pudiéndose atribuir a un buen manejo, un alto nivel de cuidado y una monitorización estrecha del paciente.

Los estudios con cenegermina han demostrado un efecto beneficioso en la restauración de la integridad de la superficie ocular pudiendo suponer una mejoría en la prevención de la progresión de la enfermedad que podría conllevar la perforación corneal y pérdida de visión. Sin embargo, este beneficio no parece ir acompañado de un impacto y una mejoría a nivel funcional de la enfermedad de forma significativa. Los datos de uso del medicamento a más largo plazo o con más tandas de tratamiento podrían aportar más información y claridad al respecto.

Existen también dos estudios abiertos y no controlados publicados relativos al uso de un colirio con el factor de crecimiento murino de las células nerviosas (200 µg/ml) (10,11). Dichos estudios mostraron resultados satisfactorios en la cicatrización corneal completa (100% de los pacientes), en la sensibilidad corneal y en la agudeza visual, y se concluyó que la eficacia terapéutica era independiente de la causa de la QN.

En relación a la seguridad de cenegermina, la mayoría de reacciones adversas fueron oculares. La mayor parte de AA se reportaron una sola vez y fueron transitorios y de naturaleza no grave. Hubo pocos AA graves, la mayoría oculares, leves o moderados, transitorios, y ninguno de ellos se reportó con asociación causal al tratamiento del estudio.

Existen ciertos factores limitantes en la valoración de la seguridad de cenegermina, como el número bajo de pacientes, especialmente si consideramos que solamente son 23 los pacientes expuestos a la dosis de 20 µg/ml y con la formulación de metionina (13 pacientes asignados inicialmente a vehículo pero que no lograron cicatrización completa a las 8 semanas y pasaron a recibir cenegermina en las semanas 8-16). La duración del tratamiento también se limita a 8 semanas para los pacientes con QN y de 4 a 24 semanas para otras indicaciones. Solamente hay datos de seguridad a largo plazo (12 y 6 meses de seguimiento respectivamente para los estudios NGF0212 y NGF0214) en 18 pacientes que recibieron una segunda tanda de tratamiento con cenegermina por recurrencia, y no aportaron datos de seguridad diferentes a los ya indicados.

También debe tenerse en cuenta que hay poca experiencia con el uso de metionina en preparaciones oftálmicas. La formulación que incluía metionina, tanto para cenegermina como para el vehículo se asoció a una mayor frecuencia de AA como la agudeza visual reducida.

Los datos comentados anteriormente en cuanto a la frecuencia y carácter de los AA durante el desarrollo clínico de cenegermina, junto con la ausencia de asociación de los AA graves con el uso de cenegermina, la falta de absorción sistémica del medicamento y la no detección de anticuerpos en ninguno de los estudios, apuntan a un perfil de seguridad manejable, con las limitaciones e incertidumbres ya mencionadas anteriormente. Un último factor a tener en cuenta sería la administración del medicamento 6 veces al día, que puede dificultar el cumplimiento por parte del paciente.

Finalmente, un nuevo estudio (NGF0215) post-autorización proporcionará datos adicionales de eficacia y seguridad sobre el uso prolongado (más de 8 semanas) y a largo plazo de cenegermina en los pacientes con QN estadio 2 o 3.

En cuanto a su comparación con las otras terapias existentes, cenegermina debería valorarse como opción preferente a los tratamientos quirúrgicos por los inconvenientes y riesgos asociados, salvo en los casos más avanzados en los que la indicación quirúrgica sea preferente. En relación a los colirios con hemoderivados,

cenegermina supone una alternativa terapéutica con mayor evidencia disponible por su desarrollo clínico.

CONCLUSIÓN

Cenegermina es un nuevo tratamiento que se ha autorizado en el tratamiento de pacientes adultos en estadios 2 y 3 de queratopatía neurotrófica.

Los estudios pivotaes han mostrado que cenegermina 20 µg/ml mejora de forma significativa, entre 30-40%, la cicatrización corneal a las 8 semanas de tratamiento frente al control (vehículo) en pacientes con QN estadio 2 o 3. Datos adicionales sobre el impacto y mejoría funcional de la enfermedad, incluyendo la mejora visual, medidos mediante variables secundarias, no alcanzan a mostrar una evidencia clara de beneficio. Un nuevo estudio post-autorización proporcionará datos adicionales de eficacia y seguridad sobre el uso prolongado y a largo plazo de cenegermina en pacientes con QN estadio 2 o 3, que pueden resultar más clarificadores en este sentido.

La mayoría de los acontecimientos adversos fueron oculares, de intensidad leve o moderada y transitorios. Dolor ocular, agudeza visual reducida, aumento del lagrimeo e hiperemia ocular fueron los acontecimientos adversos más frecuentes. La inclusión de metionina en la formulación finalmente autorizada incrementa la incidencia de determinadas reacciones adversas, si bien el perfil de seguridad de cenegermina se puede considerar aceptable.

Su posología (administración 6 veces al día) puede dificultar el cumplimiento por parte del paciente.

Por todo ello, con datos aún escasos y a corto plazo, cenegermina puede ser una opción de tratamiento que se podría valorar en adultos con estadios 2 y 3 de queratitis neurotrófica, si bien habrá que esperar al estudio a más largo plazo para valorar adecuadamente sus beneficios sobre el deterioro producido por la enfermedad.

El tratamiento con cenegermina debe ser iniciado y supervisado por un oftalmólogo.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Oxervate® (cenegermina).

REFERENCIAS

1. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2014;8: 571-9.
2. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmologica*. 2014;231:191-7.
3. Bonini S, RamaP, Olzi D, Lambiase A. Neurotrophic keratitis. *Eye*. 2003; 17: 989-95.
4. Muñoz-Hernández AM, Santos-Bueso E, Cuiña-Sardiña R, Díaz-Valle D, Gegúndez-Fernández JA, Benítez-del-Castillo JM. Nuevas terapias para el tratamiento de la queratitis neurotrófica. *ArchSoc EspOftalmol*. 2016; 91 (3): 105-7.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Comunidad Autónoma de Andalucía

5. Public Assessment Report for Oxervate® (Cenegermin). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/004209/WC500232107.pdf
6. Ficha técnica de Oxervate®. Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product_Information/human/004209/WC500232105.pdf
7. Bonini et al. REPARO Study Group. Reports. Phase I Trial Of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*. 2018 Apr 10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.004>. [Epub ahead of print]
8. Bonini et al. REPARO Study Group. Phase 2 Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*. 2018 Apr 10. pii: S0161-6420(17)31993-0. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.02.022. [Epub ahead of print]. PMID: 29653858 [PubMed - as supplied by publisher]
9. Ferrari MP, Mantelli F, Sacchetti M, Antonangeli MI, Cattani F, D'Anniballe G, et al. Safety and pharmacokinetics of escalating doses of human recombinant nerve growth factor eye drops in a double-masked, randomized clinical trial. *BioDrugs*. 2014; 28: 275-83.
10. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical Treatment with Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1347-52.
11. Lambiase A, Coassin M, Sposato V, Micera A, Sacchetti M, Bonini S et al. NGF topical application in patients with corneal ulcer does not generate circulating NGF antibodies. *Pharmacol Res*. 2007; 56: 65-9.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.