

Cenegermina en el tratamiento de la queratitis neurotrófica

Eficacia y Seguridad

García Estepa, Raúl

Cenegermína en el tratamiento de la queratitis neurotrófica. Eficacia y seguridad. Raúl García Estepa. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

30 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-18-1

1. Queratitis neurotrófica / Farmacoterapia. 2. Factor de crecimiento humano de las células nerviosas. 3. Síntesis de la evidencia. I. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-17163-18-1

Autoría

Raúl García Estepa. *Doctor en Farmacia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Conflicto de interés:

El autor declara que no tiene intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada..... | 6 |
| 2. Descripción de la enfermedad..... | 7 |
| 3. Tratamiento de referencia de la patología..... | 8 |
| 4. Evaluación de la eficacia y seguridad..... | 9 |
| 4.1. Metodología..... | 9 |
| 4.2. Resultados de eficacia y seguridad..... | 10 |
| 4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia..... | 23 |
| 5. Puntos clave..... | 27 |
| 6. Referencias..... | 28 |
| 7. Anexos..... | 30 |
| Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios..... | 30 |

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada

En mayo de 2017, Cengermina (Oxervate®) recibió la autorización positiva de la *European Medicine Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de la queratitis neurotrófica (QN) moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos.

| Tabla 1. Características del medicamento evaluado ² | |
|---|---|
| Nombre genérico | Cengermina. |
| Nombre comercial | Oxervate®. |
| Código ATC | S01XA24. |
| Mecanismo de acción | <p>Cengermina es una proteína recombinante del factor de crecimiento humano de las células nerviosas (rhNGF del inglés <i>Recombinant Human Nerve Growth Factor</i>).</p> <p>El factor de crecimiento de las células nerviosas es una proteína endógena que está implicada en la diferenciación y el mantenimiento de las neuronas, que actúa a través de los receptores del factor de crecimiento específico de las células nerviosas de alta afinidad (es decir, trkA) y de baja afinidad (es decir, p75NTR). Los receptores del factor de crecimiento de las células nerviosas son expresados en el segmento anterior del ojo (córnea, conjuntiva, iris, cuerpo ciliar y cristalino) por la glándula lagrimal y los tejidos intraoculares del segmento posterior. Cengermina permite el restablecimiento de la integridad corneal.</p> |
| Indicación aprobada (nombre de la agencia reguladora, fecha autorización) | Tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos. (EMA, 18/5/2017) ¹ |
| Posología recomendada | La dosis recomendada es de una gota 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 se debe continuar durante ocho semanas. |
| Vía de administración | Vía oftálmica. |
| Presentación | Vial de solución oftálmica de 1 ml con 20 µg/ml de cengermina. |
| Titular de la autorización de comercialización | Dompé farmaceutici S.p.A. |

2. Descripción de la enfermedad

La queratitis neurotrófica (QN) es una enfermedad corneal degenerativa rara que ocurre como resultado de una alteración parcial o total de la inervación del trigémino que conduce a una reducción (hipoestesia) o una pérdida (anestesia) de la sensibilidad corneal^{3,4}. Esta alteración causa una reducción en el reflejo del lagrimeo, así como alteraciones epiteliales corneales morfológicas y metabólicas, con el desarrollo posterior de defectos epiteliales recurrentes o persistentes.

Las causas de la QN son numerosas y heterogéneas, por lo que es complicado calcular la prevalencia de la enfermedad con exactitud. Basado en la prevalencia de un rango de factores predisponentes o que acompañan a la QN, la prevalencia de esta puede estimarse en 1,6 — 4,2 por cada 10 000 personas^{5,6}. Los pacientes con estadio 2 o 3 pueden constituir aproximadamente un tercio del total de pacientes afectados por la QN⁷.

En la QN se distinguen 3 estadios (en orden creciente de severidad)⁵:

-Estadio 1 (leve): se caracteriza por queratopatía punteada y / o hiperplasia e irregularidad del epitelio corneal, que puede estar asociada con neovascularización superficial y cicatrización del estroma. Aparecen síntomas leves, no específicos y cambios en el epitelio corneal.

-Estadio 2 (moderada): se caracteriza por un defecto o daño epitelial corneal persistente (DEP), generalmente de forma ovalada o circular, con bordes lisos y enrollados.

-Estadio 3 (severa): está involucrado el estroma y se observa una úlcera corneal. La ulceración corneal tiende a progresar a perforación y / o fusión del estroma si no se trata de forma rápida y adecuada.

El pronóstico de la QN depende de la causa específica que provoca la alteración sensorial corneal, el grado de hipo / anestesia corneal y la asociación con otras enfermedades de la superficie ocular como el ojo seco, la queratitis por exposición y la deficiencia de células madre limbares. La progresión a etapas más graves de la enfermedad se asocia con un riesgo alto e inminente de pérdida de la vista debido a la pérdida anatómica del ojo o a la pérdida permanente de la transparencia corneal. La QN también predispone a la infección bacteriana secundaria de defectos epiteliales no curativos⁷.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (marzo 2018) publicadas en los últimos 5 años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN). En todos los casos se utilizaron términos libres.

Además, se buscaron en las webs de las siguientes organizaciones:

- American Academy of Ophthalmology* (AAO): (<https://www.aao.org/>)
- Royal College of Ophthalmologists* (RCOphth): (<https://www.rcophth.ac.uk/>)
- College of Optometrists*: (<https://www.college-optometrists.org/>)
- Sociedad Española Oftalmología* (SEO): (<https://www.ofalmoseo.com/>)
- Canadian Ophthalmological Society* (COS): (<http://www.cos-sco.ca/>)
- International Council of Ophthalmology* (ICO): (<http://www.icoph.org/es/>)
- European Society of Ophthalmology* (SOE): (<http://soevision.org/>)
- European Academy of Ophthalmology* (EAO): (<http://www.eao.eu/>)
- GuiaSalud* (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>)

No se ha localizado ninguna GPC que verse sobre el tratamiento de la QN por lo que se han utilizado otros tipos de documentos localizados en la literatura científica para recoger información sobre este apartado.

El tratamiento de la QN debe basarse en la gravedad clínica y tener como objetivo promover la curación de la córnea y prevenir la progresión de la enfermedad a la fusión y perforación del estroma⁴.

No existe ningún tratamiento estándar autorizado para el tratamiento de la QN. El manejo de la enfermedad depende de la etapa de esta y se incluyen medidas de apoyo como gotas para humedecer y lubricar el ojo, antibióticos para las infecciones oculares, uso de lentes de contacto protectoras e incluso cirugía cuando sea apropiada⁸. El objetivo del manejo de la QN es promover la curación del epitelio y prevenir la progresión del daño corneal, y depende del estadio de la enfermedad. El tratamiento en las fases tempranas de la QN se enfoca en abordar las causas subyacentes. En los estadios 2-3, las opciones de tratamiento incluyen lentes de contacto terapéuticas, cierre del párpado, inhibidores de la colagenasa (para la fusión del estroma) y cirugía (por ejemplo, trasplante de membrana amniótica y cirugía de la conjuntiva). Además, las lágrimas artificiales sin conservantes se pueden utilizar en cualquier estadio de la enfermedad. Por otro lado, el manejo de la enfermedad debe considerar las causas subyacentes de la QN, sobre todo si esta está relacionada con una enfermedad progresiva (diabetes, esclerosis múltiple...) o con una causa aguda o enfermedad no progresiva (cirugía, herida...) ^{4,5,9}.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para la elaboración de este informe se siguieron las recomendaciones metodológicas descritas en la “Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos”¹⁰, basada en el documento “*Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*”¹¹ y en el resto de guías metodológicas de la *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de cenegermina en el tratamiento de la QN, se realizó una búsqueda manual (marzo 2018) en el siguiente orden:

En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) para la localización del *European Public Assessment Report (EPAR)*, en el caso que ya estuviera publicado.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *French National Authority for Health (HAS)*, *Ludwig Boltzmann Institut (LBI)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *National Health Care Institute (ZIN)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NIPHNO)*, *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*. También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA, INAHTA*). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects (POP database)* que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea *EUnetHTA*).

En último lugar y solo en el caso que no se localice ningún informe para su adopción (como ocurre en este caso), se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network)*, MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *cenegermin AND neurotrophic keratitis, neurotrophic keratopathy, Recombinant Human Nerve Growth Factor Eye*.

Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo en la base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>) estudios que pudiesen responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Un evaluador realizó la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y el análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹².

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad.

| Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) <i>(Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design)</i> | |
|--|---|
| Población | Pacientes adultos con queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente, estadio 2) o grave (úlceras corneales, estadio 3). |
| Intervención | Cenegermina. |
| Comparador/es más apropiado/s | Tratamiento clínico sin cenegermina, lo que podría incluir tratamiento de apoyo (lágrimas artificiales, lentes de contacto, inhibidores de colagenasa, cirugía...). |
| Resultados de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrización de la córnea. • Agudeza visual. • Sensibilidad corneal. • Necesidad de tratamiento adicional u hospitalización. • Calidad de vida. |
| Resultados de seguridad | <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos asociados al tratamiento. |
| Diseño | Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA. |

4.2 Resultados de eficacia y seguridad

No se ha localizado ningún informe de evaluación para su adopción. Se encontró un informe de evaluación en desarrollo del NICE sobre cenegermina en queratitis neurotrófica “*Cenegermin for treating neurotrophic keratitis [TA 532]*”¹³, cuya publicación se preveía para julio de 2018. Durante la etapa de finalización de este trabajo, NICE ha publicado el informe cuyas principales recomendaciones son recogidas en este documento.

Se localizaron 217 artículos (212 en Medline y 5 en Cochrane). De ellos, ninguno respondía a nuestra pregunta de investigación. Cenegermina recibió la autorización positiva de la EMA para el tratamiento de la QN apoyada en 2 ECA. Estos estudios no se localizaron en las bases de datos consultadas, por lo que la información utilizada para la evaluación de la eficacia y seguridad de cenegermina proviene del EPAR⁷, donde se recogen los datos de los 2 ECA pivotaes. No obstante, durante la realización de este informe, se publicó el estudio “*Phase 2 randomised, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis*”¹⁴ (estudio NGF0212), cuya información ha sido recogida y contrastada junto con la del EPAR⁷ en este informe.

Para la descripción de los ECA pivotaes se utilizaron las tablas 3 y 7 en la que se muestran las características de los estudios y a continuación se describen los resultados de eficacia de ambos estudios en las tablas 4 y 8. Finalmente, los resultados de seguridad se explicitan en las tablas 5, 6, 9 y 10.

ECA pivotal (Estudio NGF0212)^{7,14}

| Tabla 3. Principales características del estudio NGF0212 | |
|---|---|
| Estudio | Estudio NGF0212. An 8-week Phase I/II, Multicentre, 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 (rhNGF) Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients with Stage 2 and 3 of Neurotrophic Keratitis |
| Diseño | <p>ECA fase I y fase II en el que evalúan 2 dosis (10 µg/ml ; 20 µg/ml) frente a placebo*. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en proporción 1:1:1.</p> <p>Cada fase del estudio fue analizada de forma independiente. Solo la fase II fue incluida en el análisis de la eficacia, mientras que en la fase I se evaluaron parámetros farmacocinéticos.</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos (dosis 10 µg/ml ; 20 µg/ml ; placebo) durante 8 semanas. Posteriormente, hubo un periodo 48 semanas de seguimiento para aquellos pacientes inicialmente tratados con rhNGF o placebo completamente curados en la semana 8. Por otro lado, hubo un periodo de seguimiento de 56 semanas para aquellos pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y que no fueron curados completamente a las 8 semanas y que fueron asignados al grupo tratamiento con 10 o 20 µg/ml de rhNGF durante 8 semanas (semanas de a 8 a la 16) (8 semanas tratamiento + 48 semanas seguimiento). Este periodo de tratamiento no fue controlado.</p> |
| Duración | <p>8 semanas de tratamiento.</p> <p>48-56 semanas de periodo de seguimiento.</p> |
| Hipótesis | <p>Superioridad.</p> <p>rhNGF conseguirá la curación completa del DEP o de la úlcera corneal del 60 % pacientes tratados frente al 30 % de los pacientes tratados con placebo.</p> |
| Grupo tratamiento (n = 104) | <p>Grupo tratado con 10 µg/ml rhNGF: 52 pacientes.</p> <p>Grupo tratado con 20 µg/ml rhNGF: 52 pacientes.</p> <p>Administración de una gota (10-20 µg/ml rhNGF) 6 veces al día en el ojo afectado.</p> |
| Grupo control (n = 52) | Grupo placebo: solución oftálmica con la misma composición que el producto evaluado sin el rhNGF y con la misma posología. |
| Variables evaluadas | <p><u>Variable principal:</u></p> <p>-Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 4 semanas, definido como el mayor diámetro de tinción de fluoresceína corneal en el área del DEP o de la úlcera corneal, determinado por el centro de lectura, es inferior a 0,5 mm. La tinción con fluoresceína corneal utilizando la escala modificada Oxford fue evaluada con una lámpara de hendidura usando un filtro de barrera</p> |

Tabla 3. Principales características del estudio NGF0212

| | |
|--|--|
| | <p>amarillo y una iluminación azul cobalto.</p> <p><u>VARIABLES SECUNDARIAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Porcentaje de pacientes con cicatrización completa del DEP o úlcera corneal a las 6 y 8 semanas. -Porcentaje de pacientes con aclaramiento corneal completo (Grado 0 en la escala Oxford modificada) a las 4, 6 y 8 semanas. -Cambio promedio en la mejor agudeza visual a distancia corregida desde el valor basal hasta las 8 semanas. -Porcentaje de pacientes que consiguen una ganancia ≥ 15 letras. -Porcentaje de pacientes que consiguen una mejora en la sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet a las 4, 6 y 8 semanas. -Porcentaje de pacientes que experimentan deterioro (incremento del tamaño de la lesión ≥ 1 mm, disminución de la agudeza visual > 5 letras, progresión en la profundidad de la lesión de la córnea o perforación, inicio de infección) en los estados 2 o 3 de QN desde el basal hasta las semanas 4, 6 y 8 semanas. -Tiempo hasta el inicio del deterioro desde el basal hasta las 8 semanas. -Evaluación global del investigador de la eficacia a las 4 y 8 semanas. <p><u>VARIABLES SECUNDARIAS RELACIONADAS CON EL PERIODO DE SEGUIMIENTO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Porcentaje de pacientes que consiguen curación completa del DEP o de la úlcera corneal en la semana 8/16 que permaneció sana (sin recurrencia) en las semanas 20/28, 32/40, 44/52, 56/64. -Cambio medio en la agudeza visual en pacientes que logran curación completa en la semana 8/16 y en las semanas 20/28, 32/40, 44/52, 56/64. -Porcentaje de pacientes que logran curación completa en la semana 8/16 que consiguen una ganancia ≥ 15 letras en la agudeza visual y en las semanas 20/28, 32/40, 44/52, 56/64. -Porcentaje de pacientes que logran curación completa en la semana 8/16 con mejora o sin cambio en la sensibilidad corneal que muestran mejoría adicional o ningún cambio en las semanas 20/28, 32/40, 44/52, 56/64. -Tiempo hasta la recurrencia del estadio 2 (DEP) o del estadio 3 (úlceras corneales) en pacientes que logran la curación completa en la semana 8/16, definido como el estadio de QN recogido por el investigador como estadio 2 o 3 después de la curación. <p>También incluyó diversas variables exploratorias de eficacia como el tiempo hasta el aclaramiento corneal completo y el inicio de la curación, cambio en puntuación de Schirmer sin anestesia, cambio en la osmolaridad de la película lacrimal y cambios en la puntuación en el cuestionario 25 del Funcionamiento Visual del Instituto Nacional del ojo (NEI-VFQ) y en el cuestionario EuroQol 5D (EQ-5D).</p> |
| <p>Descripción del tipo de análisis</p> | <p>Se calculó el tamaño de muestra de 141 pacientes para detectar, con una potencia del 80 %, una curación completa del DEP o de la úlcera corneal del 60 % en los grupos tratamiento frente a un 30 % en el grupo placebo. Además, se asume una tasa de pérdidas de un</p> |

Tabla 3. Principales características del estudio NGF0212

| | |
|--|---|
| | <p>10-20 % lo que aumenta el tamaño muestral a 156 pacientes.</p> <p>Se utilizó análisis por intención de tratar (ITT).</p> <p>La naturaleza exploratoria del estudio no garantizó el ajuste para comparaciones múltiples, no obstante se utilizó para la variable curación completa la chi-cuadrado de 2 colas ajustada al umbral de Pocock con un nivel de significación de 0,0294 con un IC de 97,06 %. Para las variables concernientes al porcentaje de pacientes que experimentaron el aclaramiento corneal, la mejora de agudeza visual ≥ 15 letras, la mejora de la sensibilidad corneal se utilizó la chi-cuadrado. Para el cambio promedio de la agudeza visual desde el basal hasta la semana 8 se usó el análisis del modelo de covarianza (ANCOVA) incluyendo las puntuaciones de agudeza visual basal y con tratamiento como covariables. También se incluyó en el análisis ANCOVA la cantidad de anestesia corneal basal, el tiempo hasta el diagnóstico de QN y el valor del test de Schirmer como covariables. Se realizó un análisis de supervivencia Kaplan-Meier en el momento del inicio del deterioro desde el inicio hasta la semana 8.</p> |
| Criterios de inclusión | <p>Pacientes adultos con QN estadio 2 o 3 solo en un ojo; DEP o úlcera corneal con al menos 2 semanas de duración refractaria a uno o más tratamientos convencionales no quirúrgicos; evidencia de disminución de la sensibilidad corneal (≤ 4 cm utilizando el estesiómetros de Cochet-Bonnet) en el área de DEP o úlcera corneal y fuera de esa área de al menos 1 cuadrante corneal; puntuación de la mejor agudeza visual corregida ≤ 75 letras con la escala del estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética en el ojo afectado; ninguna evidencia clínica objetiva de mejora en el DEP o de la úlcera corneal dentro de las 2 semanas previas del reclutamiento del estudio.</p> |
| Criterios de exclusión | <p>Pacientes con infección o inflamación ocular activa no relacionada con la QN en el ojo afectado; enfermedad ocular que requiera tratamiento ocular tópico en el ojo afectado durante el periodo del estudio; pacientes con pérdida de visión severa en el ojo afectado sin potencial de mejoría visual según la opinión del investigador como resultado del tratamiento del estudio; test de Schirmer sin anestesia ≤ 3 mm/5 minutos en el ojo afectado; blefaritis severa y/o enfermedad grave de la glándula de meibomio en el ojo afectado; historia de cirugía ocular en el ojo afectado tres meses antes del reclutamiento del estudio; cirugía para el tratamiento de la QN en el ojo afectado salvo el trasplante de membrana amniótica; uso de lentes de contacto durante el estudio en el ojo con QN; necesidad anticipada de oclusión puntual durante el periodo de tratamiento del estudio; evidencia de ulceración corneal que involucra el tercio posterior del estroma corneal, fusión corneal o perforación en el ojo afectado; presencia o historial de cualquier trastorno o condición ocular o sistémica que pueda obstaculizar la eficacia del tratamiento del estudio o su evaluación (uveítis, diabetes no controlada, enfermedad autoinmune, neuritis óptica...); cualquier necesidad o cambio anticipado en la dosis de medicamentos sistémicos que se sabe que afectan la función del nervio trigémino (neurolépticos, antipsicóticos y antihistamínicos), a menos que se inicien antes de los 30 días previos al estudio y permanezcan estables durante el transcurso de los periodos del tratamiento de estudio.</p> |
| Características basales (grupo 10 $\mu\text{g/ml}$ vs. 20 $\mu\text{g/ml}$ vs. | <p>Edad (mediana) (años): 61,5 vs. 63,5 vs. 60,5. Sexo (mujeres) (%): 57,7 vs. 57,7 vs. 67,3. Raza (caucásica) (%): 88,5 vs. 98,1 vs. 86,5.</p> |

Tabla 3. Principales características del estudio NGF0212

| | |
|---|---|
| control) | <p>Origen étnico (no hispánico o latino) (%): 80,8 vs. 80,8 vs. 78,8. Causa subyacente de la QN (n): Herpes simple: 12 vs. 7 vs. 14. Cirugía ocular: 8 vs. 5 vs. 6. Enfermedad ojo seco: 6 vs. 6 vs. 5. Diabetes: 3 vs. 4 vs. 4. Otros: 12 vs. 11 vs. 9. Tiempo desde el diagnóstico inicial de QN (media, SD) (meses): 28,14 (62,162) vs. 30,25 (56,805) vs. 24,32 (46,841). Tiempo desde el diagnóstico inicial de QN estadio 2 o 3 (media, SD) (meses): 17,66 (52,971) vs. 17,50 (32,006) vs. 15,52 (40,562). Clasificación QN (estadio 2) (%): 40,4 vs. 51,9 vs. 53,8.</p> |
| Seguimiento del tratamiento | <p>Hubo un periodo de 8 semanas de tratamiento controlado con placebo doble ciego y un periodo de seguimiento abierto de 48-56 semanas. De los 156 pacientes aleatorizados (52 en cada grupo), 109 (69,9 %) se incluyeron en el periodo de seguimiento de 48 semanas. De los 52 aleatorizados inicialmente en el grupo placebo durante las primeras 8 semanas, 23 (44,2 %) fueron aleatorizados a un periodo de tratamiento de 8 semanas sin control (10 pacientes recibieron 10 µg/ml rhNGF y 13 pacientes 20 µg/ml rhNGF). De los 23, 22 (95,7 %) entraron en el periodo de seguimiento de 56 semanas. Un total de 16 pacientes (69,6 %) completaron el estudio.</p> <p>Un total de 52 pacientes (33,3 %) se retiraron de forma prematura del estudio (19 grupo 10 µg/ml; 19 grupo 20 µg/ml; 14 grupo placebo).</p> |
| *: solución oftálmica con la misma composición que el producto evaluado sin el rhNGF. | |

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio NGF0212

| Variables | Grupo Tratamiento (10 µg/ml) (n = 52) n (%) | Grupo Tratamiento (20 µg/ml) (n = 52) n (%) | Control (n = 52) n (%) | Diferencia (IC 97,06 %) p |
|--|---|---|------------------------|---|
| Variable principal | | | | |
| Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 4 semanas* | 28 (54,9) | 29 (58,0) | 10 (19,6) | 35,3 % (15,88 — 54,71); p < 0,001† 38,4 % (18,96 — 57,83); p < 0,001‡ 3,1 % (-18,38 — 24,58); p = 0,754§ |
| Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 8 semanas* | 38 (74,5) | 37 (74,0) | 22 (43,1) | 31,4 % (11,25 — 51,49); p = 0,001† 30,9 % (10,6 — 51,13); p = 0,002‡ |

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio NGF0212

| | | | | |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|---|
| | | | | -0,5 % (-19,46 — 18,44); $p = 0,953§$ |
| Porcentaje de pacientes con aclaramiento corneal completo a las 4 semanas | 10 (20,8) | 8 (19,5) | 3 (7,1) | 13,7 %; IC 95 % (-0,19 — 27,57) $p = 0,065†$ 12,4 %; IC 95 % (-2,05 — 26,78) $p = 0,097‡$ |
| Porcentaje de pacientes con aclaramiento corneal completo a las 8 semanas | 13 (27,1) | 9 (21,4) | 4 (10,0) | 17,1 %; IC 95 % (1,45 — 32,72) $p = 0,043†$ 11,4 %; IC 95 % (-4,08 — 26,93) $p = 0,157‡$ |
| Cambio agudeza visual desde el basal (cambio medio por mínimos cuadrados) a las 8 semanas | 15,8 (DE = 16,82) | 11,9 (DE = 20,9) | 6,9 (DE = 15,44) | 8,9; IC 95 % (1,33 — 16,50) $p = 0,022†$ 5,0; IC 95 % (-2,90 — 12,88) $p = 0,213‡$ -3,09; IC 95 % (-11,47 — 3,62) $p = 0,305§$ |
| Porcentaje de pacientes que consiguen una ganancia ≥ 15 letras en la agudeza visual a las 8 semanas | 24 (50,0) | 17 (41,5) | 9 (22,5) | 27,5 %; IC 95 % (8,33 — 46,67) $p = 0,008†$ 19,0 % IC 95 % (-0,91 — 38,83) $p = 0,068‡$ $p = 0,421§$ |
| Porcentaje de pacientes con mejora en la sensibilidad corneal a las 8 semanas | 33 (78,6) | 29 (76,3) | 26 (68,4) | $p = 0,303†$ $p = 0,442‡$ $p = 0,809§$ |
| Pacientes que experimentan deterioro a las 8 semanas | 2 | 3 | 6 | No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos |
| Evaluación global "muy buena" del investigador de la eficacia a las 4 semanas | 19 (39,6) | 14 (34,1) | 11 (25,6) | OR: 2,18; IC 95 % (1,03 — 4,62) $p = 0,041†$ $p = 0,081‡$ $p = 0,755§$ |
| <p>*: resultados determinados por el centro de lectura. †: brazo tratamiento 10 $\mu\text{g/ml}$ comparado frente a control. ‡: brazo tratamiento 20 $\mu\text{g/ml}$ comparado frente a control. §: brazo tratamiento 10 $\mu\text{g/ml}$ comparado frente a brazo tratamiento 20 $\mu\text{g/ml}$. IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; OR: <i>odds ratio</i></p> | | | | |

Además de un centro de lectura, los resultados fueron también determinados por el investigador, siendo los resultados obtenidos por este en el mismo sentido que los del centro de lectura, aunque las diferencias fueron un poco más pequeñas.

En cuanto a los resultados de la evaluación global “muy buena” del investigador de la eficacia a las 8 semanas fueron consistentes con los alcanzados a las 4 semanas con tasas ligeramente más altas de pacientes con una respuesta de evolución “muy buena”. En relación a la calidad de vida, medida por el EuroQol (EQ-5D), no se obtuvieron diferencias significativas respecto al basal en los diferentes grupos de tratamiento.

Tabla 5. Descripción general de los EA y muertes del estudio NGF0212. Periodo de tratamiento controlado

| Eventos | Grupo tratamiento (20 µg/ml) (N = 52) n (%) | Control (N = 52) n (%) |
|---|---|------------------------------|
| Pacientes con al menos 1 EA | 27 (51,9) | 20 (38,5) |
| Número de eventos adversos | 51 | 50 |
| Pacientes con al menos 1 EA serio | 9 (17,3) | 5 (9,6) |
| Número de EA serios | 10 | 5 |
| Pacientes con al menos 1 EA que conduce a la interrupción del tratamiento | 9 (17,3) | 4 (7,7) |
| Número de EA que conducen a la interrupción del tratamiento | 14 | 6 |
| Pacientes con al menos 1 EA relacionado con el fármaco de estudio | 9 (17,3) | 10 (19,2) |
| Número de EA relacionados con el fármaco de estudio | 15 | 20 |
| Número de muertes | 1 (1,9) | 0 |

Tabla 6. Eventos adversos ocurridos en ≥ 5 % pacientes del estudio NGF0212. Periodo de tratamiento controlado

| Eventos | Grupo tratamiento (20 µg/ml) (N = 52) n (%) | Control (N = 52) n (%) |
|---------------------------------------|---|------------------------------|
| Cualquier Evento adverso | 27 (51,9) | 20 (38,5) |
| Trastornos oculares | 13 (25,0) | 16 (30,8) |
| Cataratas | 0 | 0 |
| Defecto en el epitelio corneal | 0 | 1 (1,9) |
| Adelgazamiento corneal | 0 | 0 |
| Inflamación del ojo | 1 (1,9) | 0 |
| Dolor ocular | 5 (9,6) | 4 (7,7) |
| Sensación de cuerpo extraño en el ojo | 0 | 1 (1,9) |

| Tabla 6. Eventos adversos ocurridos en ≥ 5 % pacientes del estudio NGF0212. Periodo de tratamiento controlado | | |
|--|----------|----------|
| Aumento de lagrimeo | 0 | 1 (1,9) |
| Incomodidad ocular | 0 | 1 (1,9) |
| Hiperemia ocular | 1 (1,9) | 1 (1,9) |
| Fotofobia | 0 | 1 (1,9) |
| Reducción de la agudeza visual | 3 (5,8) | 2 (3,8) |
| Trastornos gastrointestinales | 1 (1,9) | 0 |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | 2 (3,8) | 7 (13,5) |
| Progresión de la enfermedad | 2 (3,8) | 6 (11,5) |
| Sensación de cuerpo extraño | 0 | 0 |
| Infecciones | 7 (13,5) | 2 (3,8) |
| Heridas, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | 0 | 2 (3,8) |
| Investigaciones | 2 (3,8) | 1 (1,9) |
| Aumento de la presión intraocular | 1 (1,9) | 0 |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivos | 0 | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | 2 (3,8) | 2 (3,8) |
| Dolor de cabeza | 2 (3,8) | 2 (3,8) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 0 | 1 (1,9) |

Los EA más frecuentes estuvieron relacionados con el ojo siendo el dolor ocular y la reducción de la agudeza visual los más comunes, aunque también fueron frecuentes las infecciones. Los EA sistémicos fueron raros debido a la limitada absorción sistémica del fármaco.

En este estudio se utilizaron 2 concentraciones diferentes (20 $\mu\text{g/ml}$ y 10 $\mu\text{g/ml}$) mostrando una mayor frecuencia de EA en la dosis mayor. En relación a la dosis de 10 $\mu\text{g/ml}$, 23 pacientes (44,2 %) experimentaron al menos 1 EA, coincidiendo en el dolor de ojos como el EA más frecuente.

A medio plazo, durante el periodo de seguimiento, 54 pacientes (34,6 %) sufrieron al menos 1 EA: 22 pacientes (35,5 %) en el grupo de 10 $\mu\text{g/ml}$ que informaron de 77 EA, 21 (32,3 %) en el de 20 $\mu\text{g/ml}$ que reportaron 65 EA y 11 pacientes (37,9 %) que informaron de 21 EA en el grupo del vehículo.

ECA pivotal (Estudio NGF0214)⁷

| Tabla 7. Principales características del estudio NGF0214 | |
|--|---|
| Estudio | Estudio NGF0214. An 8-week phase II, multicentre, 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 of neurotrophic keratitis |
| Diseño | ECA fase II de dos brazos en el que evalúa la dosis de 20 µg/ml de rhNGF conteniendo metionina frente a placebo*. Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en proporción 1:1 durante 8 semanas. Después de las 8 semanas hubo un periodo 24 semanas de seguimiento para aquellos pacientes inicialmente tratados con rhNGF o placebo completamente curados en la semana 8. Por otro lado, hubo un periodo de seguimiento de 32 semanas para aquellos pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo y que no fueron curados completamente a las 8 semanas y que fueron asignados al grupo tratamiento 8 semanas (semanas de a 8 a la 16) (8 semanas tratamiento + 24 semanas seguimiento). Este periodo de tratamiento no fue controlado. |
| Duración | 8 semanas de tratamiento. 24-32 semanas de periodo de seguimiento. |
| Hipótesis | Superioridad. rhNGF conseguirá la curación completa del DEP o la úlcera corneal del 70 % pacientes tratados frente al 30 % de los pacientes tratados con placebo. |
| Grupo tratamiento (n = 24) | Grupo tratado con 20 µg/ml rhNGF con metionina. Administración de una gota 6 veces al día en el ojo afectado. |
| Grupo control (n = 24) | Grupo placebo: solución oftálmica con la misma composición que el producto evaluado sin el rhNGF con metionina y con la misma posología. |
| Variables evaluadas | <u>Variable principal:</u> -Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 8 semanas, definido como el mayor diámetro de tinción de fluoresceína corneal en el área del DEP o de la úlcera corneal, determinado por el centro de lectura, es inferior a 0,5 mm. La tinción con fluoresceína corneal utilizando la escala modificada Oxford fue evaluada con una lámpara de hendidura usando un filtro de barrera amarillo y una iluminación azul cobalto. <u>Variables secundarias:</u> -Porcentaje de pacientes con cicatrización completa del DEP o úlcera corneal a las 8 semanas determinado por el investigador y a las 4 y 6 semanas determinados por el centro de lectura e investigador. -Porcentaje de pacientes con aclaramiento corneal completo (Grado 0 en la escala Oxford modificada) a las 4, 6 y 8 semanas. -Cambio promedio en la mejor agudeza visual a distancia corregida desde el valor basal hasta las 8 semanas. -Porcentaje de pacientes que consiguen una ganancia ≥ 15 letras a |

Tabla 7. Principales características del estudio NGF0214

| | |
|---|--|
| | <p>las 4, 6 y 8 semanas.</p> <p>-Porcentaje de pacientes que consiguen una mejora en la sensibilidad corneal medida con el estesiómetro de Cochet-Bonnet a las 4, 6 y 8 semanas.</p> <p>-Porcentaje de pacientes que experimentan deterioro (incremento del tamaño de la lesión ≥ 1 mm, disminución de la agudeza visual > 5 letras, progresión en la profundidad de la lesión de la córnea o perforación, inicio de infección) en los estados 2 o 3 de QN desde el basal hasta las semanas 4, 6 y 8 semanas.</p> <p>-Tiempo hasta el inicio del deterioro desde el basal hasta las 8 semanas.</p> <p>-Evaluación global del investigador de la eficacia a las 4 y 8 semanas.</p> |
| Descripción del tipo de análisis | <p>Se calculó el tamaño de muestra de 38 pacientes para detectar, con una potencia del 80 %, una curación completa del DEP o de la úlcera corneal del 70 % en el grupo tratamiento frente a un 30 % en el grupo placebo. Además, asumiendo cierta tasa de pérdidas se aleatorizaron 48 pacientes.</p> <p>Se utilizó análisis por intención de tratar (ITT).</p> <p>Se usó un nivel de significación bilateral para la prueba de la chi-cuadrado 2x2 de 0,10 para comparar pacientes que recibieron 20 $\mu\text{g/ml}$ rhNGF frente a los que recibieron placebo. Los pacientes que suspendieron el tratamiento antes de la semana 4 se asumieron como no completamente curados para la variable principal. Si no estaban disponibles los valores posteriores a los basales se asumió como que faltaba el dato y no se incluyó en el análisis.</p> |
| Criterios de inclusión | <p>Pacientes adultos con QN estadio 2 o 3 en uno o en dos ojos; DEP o úlcera corneal con al menos 2 semanas de duración refractaria a uno o más tratamientos convencionales no quirúrgicos; evidencia de disminución de la sensibilidad corneal (≤ 4 cm utilizando el estesiómetros de Cochet-Bonnet) en el área de DEP o úlcera corneal y fuera de esa área de al menos 1 cuadrante corneal; puntuación de la mejor agudeza visual corregida ≤ 75 letras con la escala del estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética en el ojo afectado; ninguna evidencia clínica objetiva de mejora en el DEP o de la úlcera corneal dentro de las 2 semanas previas del reclutamiento del estudio.</p> |
| Criterios de exclusión | <p>Pacientes con infección o inflamación ocular activa no relacionada con la QN en el ojo afectado; enfermedad ocular que requiera tratamiento ocular tópico en el ojo afectado durante el periodo del estudio; pacientes con pérdida de visión severa en el ojo afectado sin potencial de mejoría visual según la opinión del investigador como resultado del tratamiento del estudio; test de Schirmer sin anestesia ≤ 3 mm/5 minutos en el ojo afectado; blefaritis severa y/o enfermedad grave de la glándula de meibomio en el ojo afectado; historia de cirugía ocular en el ojo afectado tres meses antes del reclutamiento del estudio; cirugía para el tratamiento de la QN en el ojo afectado salvo el trasplante de membrana amniótica; uso de lentes de contacto durante el estudio en el ojo con QN; necesidad anticipada de oclusión puntual durante el período de tratamiento del estudio; evidencia de ulceración corneal que involucra el tercio posterior del estroma corneal, fusión corneal o perforación en el ojo afectado; presencia o historial de cualquier trastorno o condición</p> |

Tabla 7. Principales características del estudio NGF0214

| | |
|---|--|
| | ocular o sistémica que pueda obstaculizar la eficacia del tratamiento del estudio o su evaluación (uveítis, diabetes no controlada, enfermedad autoinmune, neuritis óptica...); cualquier necesidad o cambio anticipado en la dosis de medicamentos sistémicos que se sabe que afectan la función del nervio trigémino (neurolépticos, antipsicóticos y antihistamínicos), a menos que se inicien antes de los 30 días previos al estudio y permanezcan estables durante el transcurso de los periodos del tratamiento de estudio. |
| Características basales (grupo 20 µg/ml vs. control) | Edad (mediana) (años): 66,5 vs. 65,0. Sexo (mujeres) (%): 58,3 vs. 62,5. Raza (caucásica) (%): 83,3 vs. 83,3. Origen étnico (no hispanico o latino) (%): 83,3 vs. 79,2. Causa subyacente de la QN (%): Otros: 58,3 vs. 41,7. Enfermedad ojo seco: 12,5 vs. 12,5. Cirugía ocular: 8,3 vs. 8,3. Herpes zóster: 8,3 vs. 12,5. Tiempo desde el diagnóstico inicial de QN estadio 2 o 3 (media, SD) (meses): 7,5 (14,51) vs. 7,9 (8,59). Clasificación QN (estadio 2) (%): 62,5 vs. 75,0. |
| Seguimiento del tratamiento | Hubo un periodo de 8 semanas de tratamiento controlado con placebo doble ciego y un periodo de seguimiento abierto de 24-32 semanas. Un total de 33 pacientes (68,8 %) completaron el periodo de tratamiento controlado de 8 semanas. De los 24 pacientes aleatorizados inicialmente en el grupo placebo durante las primeras 8 semanas, 7 (29,1 %) no consiguieron la cicatrización de la córnea y se asignaron al grupo tratamiento y 6 pacientes finalizaron de forma prematura el periodo controlado y continuaron el periodo de seguimiento con fármaco. Por tanto, 13 pacientes asignados a placebo recibieron al menos una dosis de fármaco en el periodo de seguimiento. Un total de 31 pacientes (64,5 %) completaron el estudio (15 grupo fármaco; 16 grupo placebo). |
| *: solución oftálmica con la misma composición que el producto evaluado sin el rhNGF. Ambas soluciones oftálmicas (tratamiento y vehículo) contenían el antioxidante L-metionina. | |

Tabla 8. Principales resultados de eficacia del estudio NGF0214

| Variab les | Grupo Tratamiento (20 µg/ml) (n = 24) % (n) | Control (n = 24) % (n) | Diferencia <i>p</i> |
|--|---|-------------------------------------|--|
| Variable principal Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 8 semanas | 69,6 % (16/23) | 29,2 % (7/24) | 40,4 %; IC 90 % (18,4 — 66,6); <i>p</i> < 0,006 |
| Porcentaje de pacientes con cicatrización completa de la córnea a las 8 semanas por el investigador | 65,2 % (15) | 29,2 % (7) | 36,1%; IC 95 % (9,4 — 62,7); <i>p</i> = 0,013 |
| Porcentaje de pacientes con | 56,5 % (13) | 37,5 % (9) | 19,0 %; IC 90 % (-4,5 — 42,5); |

Tabla 8. Principales resultados de eficacia del estudio NGF0214

| | | | |
|--|----------------------|-----------------------|---|
| cicatrización completa de la córnea a las 4 semanas | | | $p = 0,191$ |
| Porcentaje de pacientes con aclaramiento corneal completo | 22,7 % (5) | 4,2 % (1) | 18,6 %; IC 95 % (-0,7 — 37,8); $p = 0,062$ |
| Cambio agudeza visual desde el basal (cambio medio por mínimos cuadrados) | 4,48 (DE = 9,825) | 4,33 (DE = 10,339) | 1,1; IC 95 % (-5,6 — 7,7); $p = 0,745$ |
| Porcentaje de pacientes que consiguen una ganancia ≥ 15 letras en la agudeza visual a las 8 semanas | 13 % (3) | 16,7 % (4) | $p = 0,727$ |
| Cambio en la sensibilidad corneal a las 8 semanas | 1,88 (DE = 1,401) | 1,00 (DE = 1,254) | 0,6; IC 95 % (-0,4 — 1,5); $p = 0,207$ |
| Pacientes que experimentan deterioro a las 8 semanas | 6 | 11 | $p = 0,110$ |
| Evaluación global “muy buena” del investigador de la eficacia a las 8 semanas | 77,8 % (14/18) | 53,3 % (8/15) | $p = 0,164$ |
| IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar | | | |

Tabla 9. Descripción general de los EA y muertes del estudio NGF0214. Periodo de tratamiento controlado

| Eventos | Grupo tratamiento (N = 23) n (%) | Control (N = 24) n (%) |
|---|--|------------------------------|
| Pacientes con al menos 1 EA | 21 (91,3) | 18 (75,0) |
| Número de eventos adversos | 82 | 54 |
| Pacientes con al menos 1 EA serio | 3 (13,0) | 4 (16,7) |
| Número de EA serios | 4 | 4 |
| Pacientes con al menos 1 EA que conduce a la interrupción del tratamiento | 5 (21,7) | 7 (29,2) |
| Número de EA que conducen a la interrupción del tratamiento | 6 | 7 |
| Pacientes con al menos 1 EA relacionado con el fármaco de estudio | 10 (43,5) | 8 (33,3) |
| Número de EA relacionados con el fármaco de estudio | 26 | 15 |
| Número de muertes | 0 | 0 |

Tabla 10. Eventos adversos ocurridos en $\geq 5\%$ pacientes del estudio NGF0214. Periodo de tratamiento controlado

| Eventos | Grupo tratamiento (N = 23) n (%) | Control (N = 24) n (%) |
|---|---|---------------------------------------|
| Cualquier Evento adverso | 21 (91,3) | 18 (75,0) |
| Trastornos oculares | 18 (78,3) | 14 (58,3) |
| Cataratas | 3 (13,0) | 0 |
| Defecto en el epitelio corneal | 3 (13,0) | 2 (8,3) |
| Adelgazamiento corneal | 2 (8,7) | 2 (8,3) |
| Inflamación del ojo | 3 (13,0) | 2 (8,3) |
| Dolor ocular | 7 (30,4) | 2 (8,3) |
| Sensación de cuerpo extraño en el ojo | 2 (8,7) | 0 |
| Aumento de lagrimeo | 4 (17,4) | 1 (4,2) |
| Incomodidad ocular | 2 (8,7) | 2 (8,3) |
| Hiperemia ocular | 4 (17,4) | 1 (4,2) |
| Fotofobia | 2 (8,7) | 2 (8,3) |
| Reducción de la agudeza visual | 5 (21,7) | 5 (20,8) |
| Trastornos gastrointestinales | 1 (4,3) | 2 (8,3) |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | 4 (17,4) | 6 (25,0) |
| Progresión de la enfermedad | 2 (8,7) | 4 (16,7) |
| Sensación de cuerpo extraño | 2 (8,7) | 2 (8,3) |
| Infecciones | 4 (17,4) | 2 (8,3) |
| Heridas, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | 3 (13,0) | 0 |
| Investigaciones | 3 (13,0) | 2 (8,3) |
| Aumento de la presión intraocular | 3 (13,0) | 2 (8,3) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivos | 3 (13,0) | 0 |
| Trastornos del sistema nervioso | 4 (17,4) | 2 (8,3) |
| Dolor de cabeza | 1 (4,3) | 2 (8,3) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | 2 (8,7) | 0 |

Los trastornos oculares fueron los EA más frecuentes, siendo el dolor ocular y la reducción de la agudeza visual los más comunes. Los EA sistémicos fueron raros debido a la limitada absorción sistémica del fármaco.

El número de EA en el grupo tratamiento fue sensiblemente mayor que en el grupo control, sin embargo en relación a los EA graves ambos grupos tienen números similares.

Calidad del ensayo

Según la valoración realizada con la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹², los estudios NFG0212 y NFG0214 presentan bajo riesgo de sesgo en la mayoría de sus dominios. Ver Anexo I.

INFORME NICE (2018): *Cenegermin for treating neurotrophic keratitis TA 532*¹³.

Las recomendaciones del informe NICE son:

- No se recomienda cenegermina para el tratamiento de la QN moderada o severa en adultos.
- Esta recomendación no afecta a los pacientes que han comenzado su tratamiento con cenegermina antes de la publicación de este informe. Estos pacientes pueden continuar con su tratamiento con cenegermina hasta que tanto ellos como su médico consideren interrumpirlo.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Cenegermina ha sido aprobado para el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos. La eficacia y seguridad de cenegermina ha sido estudiado en 2 ensayos clínicos. En uno, NGF0212, se ensayaron dos dosis diferentes de cenegermina (10 µg/ml y 20 µg/ml) y en el otro ECA, NGF0214, la formulación de cenegermina (20 µg/ml) contenía el antioxidante metionina. Atendiendo a los resultados obtenidos en los estudios, la EMA optó por autorizar la dosis de 20 µg/ml con metionina.

No existe un tratamiento estándar para la QN, por lo que se utiliza normalmente un tratamiento de apoyo (lágrimas artificiales, lentes de contacto, inhibidores de colagenasa, cirugía...). En los casos de los ECA pivotales se ha utilizado placebo como comparador, aunque podría haberse utilizado alguno de los tratamientos de soporte mencionados anteriormente.

Las variables utilizadas en los ensayos fueron adecuadas, siendo la variable principal de los estudios, el porcentaje de pacientes que consiguen la cicatrización completa de la córnea determinado por el investigador y por un centro de lectura. Además, se recogen muchas variables secundarias que aportan información exploratoria. Asimismo, en ambos estudios, los resultados favorables obtenidos en el periodo de investigación se mantuvieron en el periodo de seguimiento. Sin embargo, la restauración de la superficie corneal no va acompañada, de una forma significativa, con una mejoría funcional de la enfermedad, aspecto importante a tener en cuenta.

Los análisis de subgrupos que se realizaron *post-hoc* no mostraron diferencias significativas en la tasa de cicatrización completa de la córnea en función del estadio 2 y 3 de la enfermedad y en función de las etiologías principales de la QN.

El principal inconveniente relacionado con la seguridad es el pequeño número de pacientes expuestos a la formulación comercial (20 µg/ml con L-metionina como excipiente).

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos pivotaes es alta.

Respecto a la validez externa, de modo general, la población incluida en este ensayo se asemeja a la población diana que se beneficiaría del tratamiento en nuestro ámbito salvo en algunos aspectos. No se ha incluido pacientes con infecciones oculares, ni que requieran tratamiento ocular tópico en el ojo afectado, ni que requieran cirugía, ni pacientes con lentes de contacto.

A continuación, en la tabla 11 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

| Tabla 11. Aplicabilidad de la evidencia | |
|---|---|
| Dominio | Descripción de la aplicabilidad de la evidencia |
| Población | Se incluyeron pacientes adultos con QN moderada o grave. En los estudios se excluyeron pacientes con infecciones oculares, con tratamiento ocular tópico en el ojo afectado, pacientes que requerían cirugía y pacientes con lentes de contacto. |
| Intervención | La dosis y la posología empleada (6 veces al día con un intervalo de 2 horas) es la autorizada y aprobada en ficha técnica. |
| Comparadores | El comparador se considera adecuado, aunque se podría haber utilizado tratamiento de apoyo. |
| Resultados | Los resultados medidos reflejan beneficios y riesgos relevantes. Sería relevante disponer de resultados de eficacia y fundamentalmente de seguridad a largo plazo. |
| Entorno | El entorno geográfico y clínico de los ensayos pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada. |

A continuación, en la Tabla 12 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICOD (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Desing*), para la evaluación de la eficacia y seguridad de cenegermina en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable de resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia de alguno de los elementos de la pregunta PICOD indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 12. Gaps de evidencia

| Pregunta de investigación | | | | |
|---|---|---|--|---|
| Justificación para el uso del fármaco | | | | |
| Cenegermina es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneales) en adultos. | | | | |
| No existe un tratamiento estandarizado para la QN, solo se utiliza tratamiento de soporte en el que no se usan fármacos. Cenegermina, es un fármaco que supone una mejora en la cicatrización corneal en pacientes con QN moderada o grave. | | | | |
| Población | Intervención | Comparador/es | | |
| Pacientes adultos con QN moderada o grave. | La dosis recomendada es de una gota 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 se debe continuar durante ocho semanas. | Tratamiento clínico sin cenegermina, lo que podría incluir tratamiento de apoyo (lágrimas artificiales, lentes de contacto, inhibidores de colagenasa, cirugía...). | | |
| Diseños de los estudios | | | | |
| Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto. | | | | |
| Variable Resultado - 1 | Variable Resultado - 2 | Variable Resultado - 3 | Variable Resultado - 4 | Variable Resultado - 5 |
| Cicatrización de la córnea | Agudeza visual | Sensibilidad corneal | Calidad de vida | Eventos adversos asociados al tratamiento |
| Estado actual de la evidencia disponible | | | | |
| Variable Resultado - 1 | Variable Resultado - 2 | Variable Resultado - 3 | Variable Resultado - 4 | Variable Resultado - 5 |
| 2 ECA. NGF0212 y NGF0214 | 2 ECA. NGF0212 y NGF0214 | 2 ECA. NGF0212 y NGF0214 | 1 ECA. NGF0212 | 2 ECA. NGF0212 y NGF0214 |
| Gaps de evidencia | | | | |
| Población | Intervención | Comparador | Resultados | Diseño |
| Pacientes con infecciones oculares Pacientes con tratamiento ocular tópico Pacientes que requieran cirugía Pacientes con lentes de contacto | - | Tratamiento de soporte | Resultados de eficacia y seguridad a largo plazo | - |

Se ha visitado la página web <https://clinicaltrials.gov/> para consultar los ensayos clínicos en marcha de cenegermina en QN que puedan cubrir los *gaps* de evidencia descritos en la Tabla 12. Actualmente, no hay ningún ensayo clínico en curso que aporte información relevante. Sin embargo, un nuevo estudio post-autorización (NGF0215) con cenegermina (20 µg/ml con metionina como antioxidante) ofrecerá datos adicionales de eficacia (incluido variables funcionales) y seguridad sobre el uso prolongado (más de 8 semanas) y a largo plazo de cenegermina en los pacientes con QN moderada o grave.

5. Puntos clave

Cenegermina (dosis de 20 µg/ml) ha demostrado ser superior a placebo en el tratamiento de la QN moderada o grave en adultos en términos de cicatrización de la superficie corneal a las 8 semanas. Los resultados se mantuvieron durante el periodo de seguimiento de los estudios. No obstante, los ECA pivotaes no mostraron evidencia de una mejoría funcional de la enfermedad medida mediante variables secundarias.

La mayoría de los eventos adversos fueron oculares, transitorios y de naturaleza leve o moderada. Los EA descritos más frecuentemente con cenegermina fueron dolor ocular, reducción de la agudeza visual y aumento del lagrimeo.

El estudio post-autorización (NGF0215) proporcionará datos adicionales de eficacia y seguridad de cenegermina a largo plazo.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Oxervate® (Cenegermina) [Internet]. Londres: EMA; May. 2017. Procedure number: EMA/CHNP/297602/2017. [Consultado 5.2.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-oxervate_en.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Oxervate® (Cenegermina). Annex I. Summary of product characteristics [Internet]. Londres: EMA; 2017. [Consultado 5.2.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_en.pdf
3. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2000;17(7):1347-51.
4. Semeraro F, Forbice E, Romano V, Angi M, Romano MR, Filippelli ME, et al. Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmologica*. 2014;231(4):191-7.
5. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:571-9.
6. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the pathogenesis of neurotrophic keratitis: the role of corneal nerves. *J Cell Physiol*. 2017;232(4):717-24.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Oxervate® (cenegermina) [Internet]. Londres: EMA; 2017. Procedure number: EMA/351805/2017. [Consultado 12.2.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxervate-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Oxervate® (cenegermina) [Internet]. Londres: EMA; 2016. Procedure number: EMA/COMP/793645/2015. [Consultado 12.2.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/15/1586-public-summary-opinion-orphan-designation-recombinant-human-nerve-growth-factor-treatment_en.pdf
9. Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiase A. Congenital corneal anesthesia and neurotrophic keratitis: diagnosis and management. *Biomed Res Int*. 2015;2015;805876.
10. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Guía para la elaboración de Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2016.
11. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [Consultado 8/3/2018]. URL http://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf

12. Centro Cochrane Iberoamericano (trad). Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [actualizado 03.2011, consultado 07.06.18]. URL: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cenegermin for treating neurotrophic keratitis [TA 532]. [Internet]. Londres: NICE; 2018 [consultado 2.8.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta532>
14. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1332-43.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹²

| Dominios | Estudio NGF0212 |
|---|--------------------|
| Generación adecuada de la secuencia de aleatorización | Riesgo bajo |
| Ocultamiento adecuado de la asignación | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los pacientes y del personal | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Riesgo bajo |
| Datos de resultado incompletos | Riesgo bajo |
| Notificación selectiva de los resultados | Riesgo bajo |
| Otras fuentes de sesgo | Riesgo poco claro* |

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane¹² de revisiones sistemáticas de intervenciones.

*: El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que varios de los autores del estudio mantienen una relación laboral con dicho laboratorio. Además el sponsor participó en varias fases del estudio.

| Dominios | Estudio NGF0214 |
|---|--------------------|
| Generación adecuada de la secuencia de aleatorización | Riesgo bajo |
| Ocultamiento adecuado de la asignación | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los pacientes y del personal | Riesgo bajo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Riesgo bajo |
| Datos de resultado incompletos | Riesgo bajo |
| Notificación selectiva de los resultados | Riesgo bajo |
| Otras fuentes de sesgo | Riesgo poco claro* |

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane¹² de revisiones sistemáticas de intervenciones.

*: El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco.