



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Polihexanid(Akanthamöben-Keratitis;  $\geq 12$  Jahren)

Vom 20. März 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Beschluss .....	19
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>27</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	27
2.	Bewertungsentscheidung .....	27
2.1	Nutzenbewertung .....	27
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>28</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der SiFi S.p.A. ....	35
5.2	Stellungnahme von Sifi S.p.A. ....	53
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Gerd Geerling.....	62
5.4	Stellungnahme der Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) .....	66
5.5	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
5.6	Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick.....	79
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>84</b>

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ..... 84**

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 6 kann der G-BA für ein Arzneimittel mit einem Wirkstoff, der kein neuer Wirkstoff im Sinne des § 35a Absatz 1 Satz 1 ist, eine Nutzenbewertung nach Absatz 1 veranlassen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 3 VerfO G-BA kann eine Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 6 SGB V insbesondere für Arzneimittel veranlasst werden, deren Anwendungsgebiet von dem Anwendungsgebiet der Arzneimittel mit denselben bekannten Wirkstoffen abweicht. Nach 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Satz 4 VerfO G-BA kann sich eine Abweichung insbesondere aus Veränderungen in einem Anwendungsgebiet ergeben, die im Vergleich zu dem Anwendungsgebiet des Arzneimittels mit demselben bekannten Wirkstoff einem anderen Therapiegebiet zuzuordnen sind, indem:

- sich das Anwendungsgebiet auf einen anderen Patientenkreis bezieht oder
- der therapeutische Bereich (Behandlung, Diagnose oder Prophylaxe) abweicht.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der

Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 21. April 2022 beschlossen, gemäß § 35a Absatz 6 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 16 Absatz 1 Verfo eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Polihexanid in der Indikation Akanthamöben-Keratitis;  $\geq 12$  Jahren zu veranlassen.

Das Arzneimittel Akantior mit dem Wirkstoff Polihexanid wurde am 1. Oktober 2024 erstmalig in den Verkehr gebracht. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 der Verfahrensordnung des G-BA (Verfo) für den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Polihexanid ist innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA. Sofern das Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt noch nicht in Verkehr gebracht worden ist, beginnt das Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

Das abschließende Dossier wurde fristgerecht am 30. September 2024 beim G-BA eingereicht. Am 1. Oktober 2024 startete das Bewertungsverfahren.

Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis,  $\geq 12$  Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 Verfo festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Polihexanid nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Polihexanid (Akantior) gemäß Fachinformation**

Akantior wird angewendet zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Polihexanid wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis liegt für Polihexanid ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten des Interventionsarms der zulassungsbegründenden Studie 043/SI vor. Darüber hinaus stellt er im Dossier einen indirekten Vergleich auf Basis von historischen Kontrolldaten dar.

#### *Studie 043/SI*

Bei der Studie 043/SI handelt es sich um eine randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Polihexanid (0,8 mg/ml) gegenüber Polihexanid (0,2 mg/ml) und Propamidin (1 mg/ml) als Kombinationstherapie bei Personen mit Akanthamöben-Keratitis untersucht wurde.

Eingeschlossen wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, bei denen durch klinische und konfokalmikroskopische Befunde eine Akanthamöben-Keratitis diagnostiziert wurde. Patientinnen und Patienten mit Akanthamöben-Keratitis im fortgeschrittenen Stadium und Indikation für eine dringende operative Intervention wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 135 Personen in die Studie eingeschlossen, 69 davon in den Interventions- und 66 in den Kontrollarm. Bei 66 der Personen im Interventions- und 61 im Kontrollarm konnte nachträglich eine Akanthamöben-Keratitis labordiagnostisch bestätigt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten nach Randomisierung.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### *Betrachtung der unkontrollierten Daten des Interventionsarms der Studie 043/SI*

Bezugnehmend auf die Zulassungsbegründung der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency (EMA)* stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die unkontrollierten Ergebnisse des Interventionsarms der Studie 043/SI dar.

Seitens der EMA wurden die Limitationen des Studiendesigns der Studie 043/SI insbesondere durch die Wahl der Behandlung im Vergleichsarm als so weitreichend eingeschätzt, dass der Nachweis der Wirksamkeit der Intervention mittels der durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (*randomised controlled trial, RCT*) als nicht erbracht angesehen wurde (siehe *European Public Assessment Report [EPAR]*<sup>2</sup>). Die Kritik am Komparator basiert insbesondere darauf, dass es sich um eine nicht-zugelassene Therapie handelt, dessen klinische Effekte und Relevanz in der ärztlichen Versorgung unklar sind. Zudem wurde keine Rationale für das durchgeführte Dosierungsschema vorgelegt. Letztlich wurden die unkontrollierten Ergebnisse des Interventionsarmes der Studie 043/SI für die Zulassungsentscheidung berücksichtigt.

In der Gesamtschau liefern die vergleichenden Daten der Studie 043/SI keinen Informationsgewinn zur Beurteilung des Zusatznutzens, sodass auf eine Darstellung der RCT in der Nutzenbewertung verzichtet wird.

Vor diesem Hintergrund werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die auf dem Interventionsarm der Studie 043/SI basierenden Daten berücksichtigt.

### *Indirekter Vergleich*

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier einen indirekten Vergleich auf Basis von historischen Kontrolldaten und dem Interventionsarm der Studie 043/SI für den primären Endpunkt „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ dar.

Für den Vergleichsarm des indirekten Vergleiches wurden auf historischen Fallberichten basierende Daten von 56 Patientinnen und Patienten mit Akanthamöben-Keratitis, die keine amöbicide Behandlung erhielten, eingeschlossen. Wie diese Daten identifiziert wurden, ist unklar. Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht beschrieben. Laut EPAR ist die Erhebung der Fallberichte auf den Zeitraum von 1970 – 1998 datiert. Es liegen außer Angaben zum Alter und Geschlecht keine Angaben zu essentiellen Baselinecharakteristika wie Krankheitsschwere oder Zeit bis zur Diagnose vor. Anhand der vorliegenden Informationen zu operativen Eingriffen ist jedoch anzunehmen, dass sich die Population im Vergleichsarm in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befand als im Interventionsarm des indirekten Vergleichs. Insgesamt kann somit nicht von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der zu vergleichenden Studienpopulation und der historischen Kontrollpopulation ausgegangen werden.

Weitere gravierende Mängel sind die fehlende zeitliche Parallelität, die unklare Operationalisierung des dargestellten Endpunkts im Vergleichsarm, fehlende grundlegende Angaben zum vorgelegten Propensity-Score-Modell und die nicht sachgerechte Confounder-Auswahl. Unklar ist außerdem, wie lange die Nachbeobachtungszeit im Vergleichsarm war. Bei einer zu kurzen Nachbeobachtungsdauer kann der Anteil der Personen mit einer Heilung ohne amöbicide Behandlung unterschätzt sein und lässt sich nicht mit der Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten in der Studie 043/SI vergleichen.

In der Gesamtschau wird der indirekte Vergleich daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

<sup>2</sup> Akantior - EPAR vom 25.07.2024, verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Stand 13.03.2025]

## Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. In der Studie 043/SI ist kein Todesfall aufgetreten.

## Morbidität

### *Rate der klinischen Heilung*

In der Studie 043/SI wurde die „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ als primärer Endpunkt wie folgt definiert: Anteil der Personen, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung, erhoben durch das Studienpersonal, bestätigt wird:

- Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger, entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)
- Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.
- Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.
- Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.

Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant erachtet.

Die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes bildet jedoch nur einen Teilaspekt der klinischen Heilung ab, d.h. im Wesentlichen die Eradikation in Assoziation mit dem klinischen Abklingen der Entzündungen und Heilung des Hornhautepithels entsprechend einer klinischen Ansprechrates. Dies ist ein primäres Therapieziel mit bedeutsamer klinischer Relevanz.

Um die klinische Heilung betroffener Personen umfassend einschätzen zu können, sind neben mittels bildgebender Verfahren erhobenen Daten zum Abklingen der Entzündungen am Auge und Abheilung des Hornhautepithels, auch Ergebnisse zur Wiederherstellung der visuellen Funktion notwendig. Dies wird insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Studienende eine Hornhautvernarbung vorlag, als bedeutsam erachtet. Vor dem Hintergrund des symptomatischen Verlaufs der Erkrankung sollten sich Effekte auch in der Erhebung von Symptomen wie z.B. Schmerzen, Brennen oder Juckreiz widerspiegeln.

Darüber hinaus wird vorliegend die Beobachtung der Rezidive über einen Zeitraum von 30 Tagen als zu kurz für eine abschließende Beurteilung der Heilungsrate erachtet. Diesbezüglich hat allerdings der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass in der 3-monatigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende keine Rezidive aufgetreten sind.

In der Gesamtschau kann anhand der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.

In der vorliegenden Auswertung wurden nur die Daten der Personen berücksichtigt, die eine bestätigte Akanthamöben-Keratitis aufwiesen („Efficacy Population“; n=66). Analysen unter Einbezug der Intention-to-treat (ITT) Population (n = 69) liegen nicht vor.

Im Interventionsarm der Studie 043/SI betrug die „Rate der klinischen Heilung“ 84,8 %.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D) und der Subskala des Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) zum allgemeinen Gesundheitszustand (siehe Ausführungen weiter unten) erhoben.

Da keine MMRM- oder Responderanalysen und keine Auswertungen mit der ITT-Population vorgelegt wurden, wird im Beschluss die Veränderung des Mittelwerts von Baseline zu Studienende für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Efficacy-Population dargestellt.

Der Zeitpunkt des Studienendes ist für jede teilnehmende Person unterschiedlich, die eine Heilung erreicht hat. Patientinnen und Patienten, die keine klinische Heilung der zugrundeliegenden Infektion erreicht haben, wurden über die volle Studiendauer nachbeobachtet.

Der Mittelwert der EQ-5D VAS betrug zu Baseline 69,8 und verbesserte sich zum Studienende um 17,9. In der VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand betrug der Mittelwert zu Baseline 61,7 und änderte sich um 12,9 zu Studienende. In beiden Instrumenten steht eine Punktzahl von 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand und eine Punktzahl von 0 für den schlechtestmöglichen.

Insgesamt lassen sich für die Kategorie Morbidität aufgrund fehlender vergleichender Daten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Polihexanid treffen.

### Lebensqualität

In der Studie 043/SI wurde der „Visual Function Questionnaire-25“ (VFQ-25) eingesetzt, um die Auswirkung potentieller kornealer Ereignisse auf die Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten.

Der VFQ-25 ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der visusbezogenen Lebensqualität, der aus insgesamt 26 Items und 12 Subskalen besteht. Davon wird mit 25 Items (11 Subskalen) das Sehvermögen und mit 1 Item (1 Subskala) die allgemeine Gesundheit abgefragt. Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet (siehe weiter oben). Der Bezugszeitraum ist unbestimmt.

Die Werte aller Items werden auf einen Score von 0 bis 100 transformiert und pro Subskala wird ein über die Items der Subskala gemittelter Score berechnet. Der Summenscore ergibt sich letztlich aus dem Mittelwert der gemittelten Scores der Subskalen. Dabei wird die Subskala zur allgemeinen Gesundheit nicht einbezogen. Der Summenscore des VFQ-25 kann Werte zwischen 0 und 100 Punkten annehmen, wobei höhere Werte eine bessere visusbezogene Lebensqualität bedeuten.

Da keine MMRM- oder Responderanalysen und keine Auswertungen mit der ITT-Population vorgelegt wurden, wird im Beschluss die Veränderung des Mittelwerts von Baseline zu Studienende für die Efficacy-Population dargestellt.

Zu Baseline lag der Mittelwert der VFQ-25 Summenskala bei 64,9 Punkten und verbesserte sich um 23,5 Punkte zum Studienende.

Aufgrund des fehlenden Vergleiches kann jedoch keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden.

## Nebenwirkungen

In der Studie 043/SI wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studienende der jeweiligen teilnehmenden Person erfasst. Die mediane Behandlungsdauer beträgt 120 Tage (min.: 10; max.: 387). Die Auswertung der UE erfolgte ohne Berücksichtigung der Ereignisse der Grunderkrankungen.

UE traten bei 45 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. Bei 6 % der Studienteilnehmenden im Interventionsarm trat ein schweres UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bei keinem ein schwerwiegendes UE auf. Insgesamt haben 10 % der ITT-Population die Studie aufgrund eines UE abgebrochen.

Aufgrund der einarmigen Datenlage ist eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen nicht möglich.

## Gesamtbewertung

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung sind die zulassungsbegründenden Daten des Interventionsarms der verblindeten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie 043/SI. Die vergleichenden Daten dieser Studie liefern keinen Informationsgewinn zur Beurteilung des Zusatznutzens.

Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs ist jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

Der im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für den Endpunkt „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Hintergrund ist vor allem, dass nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulation und der herangezogenen Kontrollpopulation auf Basis der vorliegenden Datengrundlage ausgegangen werden kann. Für den Vergleichsarm fehlen insbesondere wichtige Angaben zur Krankheitschwere zu Behandlungsbeginn und anderen Baselinecharakteristika, zum Beobachtungszeitraum, zum verwendeten Propensity-Score-Modell und zur Operationalisierung des erhobenen Endpunkts. Darüber hinaus stellt auch die fehlende zeitliche Parallelität einen weiteren kritischen Aspekt dar.

Insgesamt wird für Polihexanid ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung konnten nur einarmige Daten berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus ist vor dem Hintergrund, dass eine randomisierte kontrollierte Studie geplant, aber vorliegend nur der Interventionsarm berücksichtigt wurde, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen.

Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Akantior mit dem bekannten Wirkstoff Polihexanid. Akantior wurde als Orphan Drug zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zugelassen.

Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung sind die zulassungsbegründenden Daten des Interventionsarms der verblindeten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie 043/SI.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich für den Endpunkt „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Hintergrund ist vor allem, dass nicht von einer hinreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulation und der herangezogenen Kontrollpopulation auf Basis der vorliegenden Datengrundlage ausgegangen werden kann. Für den Vergleichsarm fehlen insbesondere wichtige Angaben zur Krankheitsschwere zu Behandlungsbeginn und anderen Baselinecharakteristika, zum Beobachtungszeitraum, zum verwendeten Propensity-Score-Modell und zur Operationalisierung des erhobenen Endpunkts. Darüber hinaus stellt auch die fehlende zeitliche Parallelität einen weiteren kritischen Aspekt dar.

Für den berücksichtigten Interventionsarm der Studie 043/SI liegen Daten zur Mortalität, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels des Fragebogens Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund eines fehlenden Vergleichs ist jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit wird vor dem Hintergrund der unkontrollierten Ergebnisse und einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung mit einem Anhaltspunkt bewertet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die im Dossier angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze mit Unsicherheit versehen. Maßgebliche Gründe hierfür sind eine für die Untergrenze im Abgleich mit weiteren Quellen unterschätzte Inzidenzrate, die Beschränkung auf die Inzidenz sowie Unsicherheiten zu Anteilswerten für Kontaktlinsentragende.

Dem Beschluss werden daher die Berechnungen des IQWiG aus der Dossierbewertung (Auftrag G24-26) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte auf Basis einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit<sup>3</sup>, allerdings ohne Einschränkung auf das Alter ab 12 Jahren. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Einschränkung auf das Alter ab 12 Jahren gemäß Anwendungsgebiet nicht zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl der Patientinnen und Patienten führt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akantior (Wirkstoff: Polihexanid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2024):

<sup>3</sup> Aiello F, Gallo Afflitto G, Ceccarelli F et al. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis; A Systematic Review and Meta-Analysis; Article in Press. Ophthalmology 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.08.003>.

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akantior-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akantior-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polihexanid soll durch in der Therapie der Akanthamöben-Keratitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Akantior muss bei Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Heilung erzielt wird, abgesetzt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei der Behandlung einer Akanthamöben-Keratitis mit Polihexanid handelt es sich um eine zeitlich auf maximal 12 Monate begrenzte Therapie. Initial erfolgt über einen Zeitraum von 19 Tagen eine intensive Behandlung. Danach wird eine Folgebehandlung durchgeführt bis eine Heilung eintritt oder die maximale Therapiedauer erreicht ist. Da die Behandlungsdauer mit Polihexanid patientenindividuell unterschiedlich ist, wird eine Spanne der minimalen Therapiedauer von insgesamt 20 Tagen (ein Tag Folgetherapie) bis zu einer maximalen Therapiedauer von 365 Tagen (346 Tage Folgetherapie) abgebildet. Gemäß Fachinformation kann die 19-tägige intensive Behandlungsphase erneut aufgenommen werden, wenn es während der Folgebehandlung zu einer Verschlechterung oder Exazerbation der Augenentzündung kommt und die Akanthamöben-Kultur negativ ist. Der tatsächliche Verbrauch kann daher patientenindividuell auch höher sein.

Es werden die Kosten für die Behandlung eines Auges berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Polihexanid				
Initiale Behandlungsphase (19 Tage)				
Tag 1 - 5	16x täglich für 5 Tage	1	5	5
Tag 6 - 12	8x täglich für 7 Tage	1	7	7
Tag 13 - 19	6x täglich für 7 Tage	1	7	7
Folgebehandlung (Dauer patientenindividuell unterschiedlich)				
	4x täglich für 1 Tag bis 346 Tage	1	1 - 346	1 - 346

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel: Polihexanid					
Initiale Behandlungsphase					
Tag 1 - 5	0,025 mg	0,4 mg	16 x 0,025 mg	5	80 x 0,025 mg
Tag 6 - 12	0,025 mg	0,2 mg	8 x 0,025 mg	7	56 x 0,025 mg
Tag 13 - 19	0,025 mg	0,15 mg	6 x 0,025 mg	7	42 x 0,025 mg
Folgebehandlung					
	0,025 mg	0,1 mg	4 x 0,025 mg	1 - 346	4 x 0,025 mg - 1384 x 0,025 mg

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## **Kosten der Arzneimittel:**

### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Polihexanid	120 ATR	34 843,02 €	1,77 €	1 986,60 €	32 854,65 €
Polihexanid	30 ATR	8 754,00 €	1,77 €	496,65 €	8 255,58 €
Abkürzungen: ART = Augentropfen					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche

Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 30. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 7 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Polihexanid beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung (hier nur, wenn tatsächlich in SN vorgelegte Aspekte nachbewertet wurden: von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) wurde am 27. Februar 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	17. Dezember 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Februar 2025 5. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Polihexanid (Akanthamöben-Keratitis;  $\geq 12$  Jahren)

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 10.04.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Polihexanid wie folgt ergänzt:**

## **Polihexanid**

Beschluss vom: 20. März 2025

In Kraft getreten am: 20. März 2025

BAnz AT 25.04.2025 B2

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. August 2024):**

Akantior wird angewendet zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. März 2025):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Polihexanid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Polihexanid:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie 043/SI: randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie Polihexanid (0,8 mg/ml) gegenüber Polihexanid (0,2 mg/ml) und Propamidin (1 mg/ml); Darstellung des Interventionsarms (Polihexanid 0,8 mg/ml)

### Mortalität

Endpunkt	Polihexanid N = 69	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Gesamt mortalität</b>		
Es traten keine Todesfälle auf.		

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Januar 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 27. Februar 2025, sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Polihexanid N = 66 <sup>a</sup>	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Rate der klinischen Heilung in % [95%-KI]
<b>Klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten</b> (ergänzend dargestellt; primärer Endpunkt)		
	56 (84,8)	84,8 [73,9; 92,5]

Endpunkt	Polihexanid N = 65 <sup>b,c</sup>			
	N	MW zu Baseline (SD)	N	Veränderung des MW von Baseline zum Studienende (SD)
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>d</sup></b>				
	64	69,8 (19,5)	60	17,9 (19,6)
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand (VFQ-25 Subskala)<sup>d</sup></b>				
	64	61,7 (29,5)	60	12,9 (27,8)

## Lebensqualität

Endpunkt	Polihexanid N = 65 <sup>c</sup>			
	N	MW zu Baseline (SD)	N	Veränderung des MW von Baseline zum Studienende (SD)
<b>VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenscore)<sup>e</sup></b>				
	64	64,9 (22,3)	60	23,5 (19,4)

## Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen	Polihexanid N = 69
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	31 (44,9)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	4 (5,8)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>f</sup>	7 (10,1)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)</b>	
Keine schweren UE mit einer Inzidenz ≥ 10 %	
<b>SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)</b>	
Keine SUE mit einer Inzidenz ≥ 10 %	
<p>a Efficacy-Population. 3 Personen mit nicht bestätigter AK wurden aus der Auswertung für die Wirksamkeitsendpunkte entfernt.</p> <p>b EQ-5D VAS: Genaue Definition der Analysepopulation unklar. Abweichend von der unter a beschriebenen Efficacy-Population.</p> <p>c VFQ-25: Efficacy-Population. Der Fragebogen wurde nur von Teilnehmenden ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Studie älter als 18 Jahre waren.</p> <p>d Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>e Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer höheren Lebensqualität.</p> <p>f Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Heilung oder bei ausbleibender Heilung bis zu 12 Monate. Das Prüfpersonal konnte Teilnehmende von der Studie zurückziehen beim Auftreten von SUE, Behandlungsversagen, Entscheidung der teilnehmenden Person oder okulärer Intoleranz.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:            AK = Aktanthamöben-Keratitis; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SD = Standardabweichung; VFQ-25 = Visual Function Questionnaire-25</p>	

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

circa 70 bis 410 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Akantior (Wirkstoff: Polihexanid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akantior-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/akantior-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Polihexanid soll durch in der Therapie der Akanthamöben-Keratitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Akantior muss bei Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Heilung erzielt wird, abgesetzt werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

#### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polihexanid	57 621,39 € - 435 366,03 € <sup>5</sup>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

<sup>5</sup> Es wurden ganze Arzneimittelpackungen (N1 und N3) zur Berechnung der Therapiekosten herangezogen.

## Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 25.04.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis;  $\geq 12$  Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Polihexanid eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 27. Februar 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polihexanid (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz (§16): Akanthamöben-Keratit



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Polihexanid (Bekannter Wirkstoff mit neuem Unterlagenschutz (§16): Akanthamöben-Keratitis; $\geq 12$ Jahren)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Polihexanid
- **Handelsname:** Akantior
- **Therapeutisches Gebiet:** Akanthamöben-Keratitis (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** SIFI S.p.A.
- **Orphan Drug:** ja

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 6 SGB V

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2a VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-10-01-D-1119)

#### Modul 1

(PDF 692,74 kB)

#### Modul 2

(PDF 297,42 kB)

#### Modul 3

(PDF 2,08 MB)

#### Modul 4

(PDF 1,14 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 602,84 kB)

### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 316,41 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,79 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2025
  - Mündliche Anhörung: 10.02.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Polihexanid - 2024-10-01-D-1119*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.02.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Februar 2025 um 10:50 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Polihexanid**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
SIFI S.p.A.	23.01.2025
Prof. Dr. Gerd Geerling	16.01.2025
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)	23.01.2025
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2025
Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum GmbH	24.01.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
SIFI S.p.A.						
Fr. Harder	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Hr. Kleijn	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Tofaute	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prokop	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)						
Hr. Prof. Dr. Ziemssen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der SiFi S.p.A.

Datum	23.01.2025
Stellungnahme zu	Polihexanid (AKANTIOR®)
Stellungnahme von	Sifi S.p.A.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.01.2025 wurde die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für AKANTIOR® im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen nach § 35a Abs. 1 SGB V veröffentlicht.</p> <p>AKANTIOR® ist indiziert zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.</p> <p>Die Akanthamöben-Keratitis ist eine schwerwiegende und belastende Augeninfektion, die zum Verlust des Sehvermögens führen kann. Für eine erfolgreiche Heilung sind eine frühzeitige Diagnose und eine angemessene Behandlung entscheidend, um schwerwiegende und dauerhafte Komplikationen zu vermeiden, die sich auf das Leben der Patienten auswirken, wie z. B. starke Schmerzen, Chronifizierung der Erkrankung, Verlust der Sehkraft und/oder des Auges.</p> <p>AKANTIOR® ist das erste in der EU zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis. Es hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498), da bis zu dessen Zulassung keine zufriedenstellende Therapieoption für die Akanthamöben-Keratitis verfügbar war [1; 2]. Für Patienten mit Akanthamöben-Keratitis stellt AKANTIOR® als wirksame, sichere sowie einfach und schnell verfügbare Monotherapie einen entscheidenden Gewinn für die ohnehin schmerzhaft und langwierige Behandlung dar und bietet eine Heilungsperspektive ohne die Notwendigkeit einer Keratoplastik.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich der am 02.01.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte Sifi zu folgenden Themen Stellung nehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Heilung, gemessen als Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR_12), ist ein patientenrelevanter Endpunkt</li><li>2. Berücksichtigung von Daten aus der klinischen Praxis – Compassionate Use Program (CUP)</li><li>3. Weitere Informationen zur Best Corrected Visual Acuity (BCVA)</li><li>4. Positiver Effekt auf die Morbidität</li><li>5. Anpassung der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewerteten Patientenzahlen</li><li>6. Formale Datenkorrektur</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10, Z. 18 – 19	<p><b>1. Die Heilung, gemessen als Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR_12), ist ein patientenrelevanter Endpunkt.</b></p> <p><u>Anmerkung:</u>  <i>„Der primäre Endpunkt „Rate der klinischen Heilung“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz.“</i></p> <p>Nach AM-NutzenV § 2 Satz 3 ist ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands und der Verkürzung der Krankheitsdauer der Nutzen eines Arzneimittels. In diesem Sinne hält Sifi die Rate der klinischen Heilung bei Patienten mit Akanthamöben-Keratitis für geeignet, den medizinischen Nutzen zu beschreiben. Des Weiteren legt § 5 Satz 3 AM-NutzenV fest, dass für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind. Die klinische Heilungsrate misst als primärer Endpunkt der klinischen Studie für die Marktzulassung die Heilung der Akanthamöben-Infektion. Dies</p>	<p><i>Rate der klinischen Heilung</i></p> <p>In der Studie 043/SI wurde die „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ als primärer Endpunkt wie folgt definiert: Anteil der Personen, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung, erhoben durch das Studienpersonal, bestätigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger, entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)</li> </ul>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist für den Patienten von unmittelbarer Bedeutung und sollte für die Nutzenbewertung als relevant angesehen werden.</p> <p>Die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR® ist ein kurativer Therapieansatz dar, der das primäre Ziel der Therapie dieser Erkrankung darstellt. Im Hinblick auf den kurativen Behandlungsansatz hat der G-BA ebenfalls bestätigt, dass der Anteil der Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant anzusehen ist [3].</p> <p>Gemäß der Definition für die Rate der klinischen Heilung im Studienprotokoll der Studie 043/SI gilt ein Patient als geheilt, wenn das Abklingen oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung festgestellt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala).</li> <li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.</li> <li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.</li> <li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.</li> </ul> <p>Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes bildet jedoch nur einen Teilaspekt der klinischen Heilung ab, d.h. im Wesentlichen die Eradikation in Assoziation mit dem klinischen Abklingen der Entzündungen und Heilung des Hornhautepithels entsprechend einer klinischen Ansprechrate. Dies ist ein primäres Therapieziel mit bedeutsamer klinischer Relevanz.</p> <p>Um die klinische Heilung betroffener Personen umfassend einschätzen zu können, sind neben mittels bildgebender Verfahren</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.</li> <li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.</li> </ul> <p>In der klinischen Praxis wird die Schädigung der Hornhaut durch Untersuchung mit einer Spaltlampe und Fluoreszein-Färbung beurteilt. Dieses Verfahren wird in der deutschen Keratitis-Leitlinie als notwendig beschrieben und ist weit verbreitet [4]. Es stellt damit einen anerkannten wissenschaftlichen Standard in der medizinischen Praxis dar. Zudem wird auch in der klinischen Praxis der Therapieverlauf auf diese Weise überwacht. Ist keine Färbung mehr vorhanden, bedeutet dies, dass das Hornhautepithel intakt, der Defekt abgeheilt und keine weitere Behandlung erforderlich ist.</p> <p>Da es keine automatisierte Auswertung oder technische Bewertung wie die Messung einer Konzentration oder eines Brechungsindex gibt, die eine Bewertung dieser Parameter ermöglichen, wird der Endpunkt von erfahrenen Augenärzten bewertet und deren Expertise bei der Beurteilung des Zustands des Patienten vertraut. In früheren G-BA-Beschlüssen wurden Endpunkte mit einer bildgebenden Komponente bereits als patientenrelevant akzeptiert. Im Falle des Wirkstoffs Cenegermin wurde der durch Färbung und Spaltlampenuntersuchung untersuchte Endpunkt</p>	<p>erhobenen Daten zum Abklingen der Entzündungen am Auge und Abheilung des Hornhautepithels, auch Ergebnisse zur Wiederherstellung der visuellen Funktion notwendig. Dies wird insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Studienende eine Hornhautvernarbung vorlag, als bedeutsam erachtet. Vor dem Hintergrund des symptomatischen Verlaufs der Erkrankung sollten sich Effekte auch in der Erhebung von Symptomen wie z.B. Schmerzen, Brennen oder Juckreiz widerspiegeln.</p> <p>Darüber hinaus wird vorliegend die Beobachtung der Rezidive über einen Zeitraum von 30 Tagen als zu kurz für eine abschließende Beurteilung der Heilungsrate erachtet. Diesbezüglich hat allerdings der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass in der 3-monatigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende keine Rezidive aufgetreten sind.</p> <p>In der Gesamtschau kann anhand der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Auswertung wurden nur die Daten der Personen berücksichtigt, die eine bestätigte Akanthamöben-Keratitis</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„vollständige Heilung des Hornhautepithels“ vom G-BA als patientenrelevant eingestuft und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen [5]. Darüber hinaus wurde in der Indikation Epidermolysis bullosa der Wundverschluss unter Verwendung von Fotos der Wunde als relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens angesehen [6]. Mit diesen zuvor akzeptierten Endpunkten, die auf bildgebenden Komponenten basieren, sollte die CRR_12 als patientenrelevanter Endpunkt gelten.</p> <p>In der Studie 043/SI – der ersten prospektiven Interventionsstudie in dieser Indikation – wurde durch Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR® eine klinische Heilungsrate von 84,8 % erreicht. Während der Studie und auch in der Nachbeobachtungszeit bis Tag 90 nach der letzten Behandlung (spätestens an Tag 455) kam es bei keinem Patienten zu einem Rezidiv der Erkrankung [7]. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Behandlung mit AKANTIOR® zu einer dauerhaften Heilung der Akanthamöben-Keratitis führt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Heilungsrate wird als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt, wobei für 84,8 % der Patienten die Wirksamkeit über die Heilung nachgewiesen wurde. Die mediane Behandlungsdauer betrug dabei 120 Tage.</p>	<p>aufwiesen („Efficacy Population“; n=66). Analysen unter Einbezug der Intention-to-treat (ITT)Population (n = 69) liegen nicht vor.</p> <p>Im Interventionsarm der Studie 043/SI betrug die „Rate der klinischen Heilung“ 84,8 %.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 Tabelle 1	<p style="text-align: center;"><b>2. Berücksichtigung von Daten aus der klinischen Praxis – Compassionate Use Program (CUP)</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> „2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung: Tabelle 1:Übersicht über die Studienbasis“</p> <p>Als Grundlage für das Nutzendossier wurden in Modul 4 drei verschiedene Evidenzquellen vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ODAK Phase 3-Studie 043/SI</li> <li>• Vergleich mit historischen Daten (Indirect Treatment Comparison, ITC)</li> <li>• Daten des CUP</li> </ul> <p>Bei der Phase 3-Studie 043/SI handelt es sich gemäß European Public Assessment Report (EPAR) um eine zulassungsrelevante Studie und es wurden zusätzliche Nachweise in Form eines Vergleichs des AKANTIOR®-Arms der Studie 043/SI mit historischen Kontrolldaten eingereicht. Neben dem zusammenfassenden Bericht des ITC, der die Hauptreferenz für das Nutzendossier war, steht für die systematische Literaturrecherche (SLR) des ITC ein separater</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bericht zur Verfügung, in dem die SLR im Detail beschrieben wird [8].</p> <p>In Tabelle 1 der Nutzenbewertung ist die Studiengrundlage für den Bewertungsbericht aufgeführt, wobei die Daten des CUP fehlen.</p> <p>Während der ITC Patienten mit Akanthamöben-Keratitis und ohne amöbizide Behandlung als Kontrolle umfasst, wurden Patienten mit Akanthamöben-Keratitis, die am CUP teilnahmen, in drei Zentren in Italien mit AKANTIOR® behandelt. Da es sich bei der Akanthamöben-Keratitis um eine äußerst seltene („ultra rare“) Erkrankung handelt, ist das CUP mit Daten von 11 Patienten (12 Augen) neben der Studie 043/SI mit Daten von 66 Patienten mit Akanthamöben-Keratitis eine zusätzliche Quelle für den Nachweis der Wirksamkeit von AKANTIOR®. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen die Daten in Form eines Manuskriptentwurfs vor. Der Artikel von Franch <i>et al.</i> wurde nach dem Peer-Review im November 2024 im European Journal of Ophthalmology veröffentlicht. Die Daten des CUP unterstützen die hohe Heilungsrate von AKANTIOR®, die bereits in der Studie 043/SI beobachtet wurde: Bei den 11 Patienten (12 Augen) wurde eine Heilungsrate von 91,7 % innerhalb einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich zur Evidenz der Heilungsrate durch die Phase 3-Studie 043/SI sollten die Daten des CUP aus drei italienischen Zentren mit 11 Patienten (12 Augen) als unterstützende Evidenz für die Ergebnisse der Studie 043/SI angesehen werden. Bei den 11 Patienten (12 Augen) wurde eine Heilungsrate von 91,7 % innerhalb einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht.</p>	
<p>S. 11 Z. 44 – 46</p>	<p><b>3. Weitere Informationen zur BCVA</b> <b>A.</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>„Die Operationalisierung der „Sehschärfe“ in der Studie 043/SI ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehbar und wird als unzureichend bewertet. Es fehlen wesentliche Informationen zur Operationalisierung.“</i></p> <p>Weitere Informationen zur Operationalisierung sind im Study Operations Manual dargestellt [10]. Die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) wurde anhand von Lochblenden mit oder ohne Brille, weichen oder harten Kontaktlinsen bestimmt. Die Messungen aus der Klinik (Snellen, LogMAR oder Dezimal) wurden in die Datenbank und das electronic Case Report Form</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12 Z. 6 – 9	<p>(eCRF) eingetragen. Zur Standardisierung wurden alle Messungen am Ende der Studie mit einer vorgegebenen Umrechnungstabelle auf LogMAR umgerechnet [10]. Alle Methoden sind Teil des vom International Council of Ophthalmology anerkannten Standards zur Messung der Sehschärfe [11].</p> <p>Bei der Messung der BCVA wurde in der Studie 043/SI nur ein Auge bewertet, auch wenn beide Augen betroffen waren: Wenn beide Augen betroffen waren, wurde nur ein Auge mit der Studienmedikation behandelt und für die Studie berücksichtigt. Dies war das rechte Auge, es sei denn, der Schweregrad der Infektion war bei beiden Augen unterschiedlich; in diesem Fall wurde das am stärksten betroffene Auge ausgewählt. Das andere Auge wurde mit der besten verfügbaren Behandlung gemäß der klinischen Praxis behandelt.</p> <p><i>„Die eingereichten MW-Änderungen sind auf Basis der vorliegenden Informationen nicht interpretierbar, da unklar ist, ob es sich um den arithmetischen oder geometrischen MW handelt. Je nach herangezogenem MW würde sich die Interpretation einer gesehenen MW-Änderung unterscheiden.“</i></p> <p>Sifi kann bestätigen, dass die BCVA-Analysen unter Verwendung arithmetischer Mittelwerte durchgeführt wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Sehschärfe, die von Studienbeginn bis zum Ende der Studie mit anerkannten Methoden gemessen und auf LogMAR standardisiert wurde, verbesserte sich während der Behandlung mit AKANTIOR® signifikant.</p>	
S. 26 Z. 29 – 30	<p><b>4. Positiver Effekt auf die Morbidität</b></p> <p><b>B.</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Der Effekt von Polihexanid auf die Morbidität kann auf Grundlage der Daten nicht bewertet werden.“</p> <p>Da es außer AKANTIOR® in der Indikation noch keine zugelassene Therapie gibt, kann das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber einer zugelassenen Therapie in dieser Indikation nicht bestimmt werden. Es ist jedoch nicht korrekt zu schlussfolgern, dass AKANTIOR® keinen Effekt auf die Morbidität hat.</p> <p>Für verschiedene Endpunkte kann für die Patienten mit AKANTIOR®-Behandlung ein Vergleich der individuellen Studienergebnisse mit den Baseline-Werten berechnet werden.</p>	<p>Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung sind die zulassungsbegründenden Daten des Interventionsarms der verblindeten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie 043/SI. Die vergleichenden Daten dieser Studie liefern keinen Informationsgewinn zur Beurteilung des Zusatznutzens.</p> <p>Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs ist jedoch eine Quantifizierung</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Vergleiche werden entsprechend für alle Morbiditätsendpunkte dargestellt und erlauben zumindest eine qualitative Beurteilung der Morbidität.</p> <p>Die wichtigsten klinischen Anzeichen und Symptome einer durch Akanthamöben-Keratitis induzierten Augen- und Hornhautschädigung (gemessen als Hornhaut-Ulcera, Erytheme, Ödeme, Papillen, Defekte des Hornhautepithels, Entzündung der vorderen Augenkammer und Hornhautstromatrübung/-infiltrat) verbesserten sich unter der Behandlung mit AKANTIOR® statistisch signifikant.</p> <p>Die Tatsache, dass diese Untersuchungen mit einer Spaltlampe als bildgebendem Verfahren durchgeführt wurden, kann nicht automatisch bedeuten, dass kein Effekt auf die Morbidität des Patienten vorliegt. Vielmehr scheint es formal schwierig, diesen Effekt zu quantifizieren.</p> <p>Die Akanthamöben-Keratitis geht mit einem fortschreitenden Sehverlust einher und kann je nach Therapieerfolg die Lebensqualität des Patienten nachhaltig beeinträchtigen. Die Studie 043/SI hat zweifelsfrei gezeigt, dass sowohl der mit der BCVA gemessene Sehverlust als auch die damit verbundene sinkende Lebensqualität, gemessen mit dem National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire 25 (NEI-VFQ-25), nicht nur stabilisiert, sondern auch signifikant verbessert werden (siehe Modul 4). Alle</p>	<p>des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellten Analysen waren für die Studie prädefiniert. Die Wirkung von AKANTIOR® auf die Morbidität wurde somit nachgewiesen und im Rahmen der Marktzulassung von der European Medicines Agency (EMA) akzeptiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>AKANTIOR® hat neben einer hohen und schnellen Heilungsrate weitere positive Effekte auf die Morbidität und Lebensqualität von Patienten, die an Akanthamöben-Keratitis leiden. Dies kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen eingestuft werden.</p>	
S. 7 Z. 21 – 28	<p><b>5. Anpassung der vom IQWiG bewerteten Patientenzahlen</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>„Die Angabe des pU zur Untergrenze der Inzidenz der AK von 0,1 pro 100 000 Kontaktlinsentragenden ist nicht bewertbar, da keine weiteren Informationen zur Datenbasis vorliegen. Allen weiteren vorliegenden Quellen sind jedoch höhere Inzidenzraten zu entnehmen. Wenn beispielsweise die gepoolte Inzidenzrate (95 %-Konfidenzintervall [0,9874 mit AK pro 1 000 000 Personen; 5,5474 mit AK pro 1 000 000 Personen]) aus der aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Aiello et al. [12] herangezogen wird, ergeben sich ca. 73 bis 412 Patientinnen und Patienten mit AK in der GKV (eigene Berechnung; ohne Altersbeschränkung).“</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die im Dossier angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers sind für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze mit Unsicherheit versehen. Maßgebliche Gründe hierfür sind eine für die Untergrenze im Abgleich mit weiteren Quellen unterschätzte Inzidenzrate, die Beschränkung auf die Inzidenz sowie Unsicherheiten zu Anteilswerten für Kontaktlinsentragende.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
	<p>Die mögliche Unterschätzung der Patientenzahl bei Verwendung der unteren Grenze von 0,1 pro 100.000 Kontaktlinsenträger kann durch die Daten aus der Publikation von Aiello <i>et al.</i> 2024 sinnvoll adressiert werden [12]. Wird das Konfidenzintervall aus der oben genannten Quelle angewendet, ergibt sich eine Spanne von 65 – 365 Patienten ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Tabelle 1: Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis in Deutschland</p> <table border="1" data-bbox="291 933 1169 1275"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Bezugsjahr 2023</th> <th rowspan="2">Anzahl (n)</th> <th rowspan="2">Anteil (%)</th> <th colspan="2">Anzahl Patienten (n)</th> </tr> <tr> <th>Untergrenze</th> <th>Obergrenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bevölkerung Deutschland gesamt (2023)<sup>1</sup></td> <td>84.475.000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bevölkerung Deutschland ≥ 12 Jahre (2023)<sup>1</sup></td> <td>74.760.000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesetzlich Versicherte (2023)</td> <td>74.256.932<sup>2</sup></td> <td>87,90%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesetzlich Versicherte ≥ 12 Jahre (2023) (berechnet)</td> <td>65.714.040</td> <td>87,90%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inzidenz ≥ 12 Jahre (pro 1.000.000)</td> <td></td> <td>0,9874 – 5,5474<sup>3</sup></td> <td>74</td> <td>415</td> </tr> <tr> <td><b>Inzidenz Akanthamöben-Keratitis ≥ 12 Jahre in der GKV</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>65</b></td> <td><b>365</b></td> </tr> </tbody> </table>	Bezugsjahr 2023	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl Patienten (n)		Untergrenze	Obergrenze	Bevölkerung Deutschland gesamt (2023) <sup>1</sup>	84.475.000				Bevölkerung Deutschland ≥ 12 Jahre (2023) <sup>1</sup>	74.760.000				Gesetzlich Versicherte (2023)	74.256.932 <sup>2</sup>	87,90%			Gesetzlich Versicherte ≥ 12 Jahre (2023) (berechnet)	65.714.040	87,90%			Inzidenz ≥ 12 Jahre (pro 1.000.000)		0,9874 – 5,5474 <sup>3</sup>	74	415	<b>Inzidenz Akanthamöben-Keratitis ≥ 12 Jahre in der GKV</b>			<b>65</b>	<b>365</b>	<p>Dem Beschluss werden daher die Berechnungen des IQWiG aus der Dossierbewertung (Auftrag G24-26) zugrunde gelegt. Die Berechnung erfolgte auf Basis einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit<sup>6</sup>, allerdings ohne Einschränkung auf das Alter ab 12 Jahren. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Einschränkung auf das Alter ab 12 Jahren gemäß Anwendungsgebiet nicht zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl der Patientinnen und Patienten führt.</p>
Bezugsjahr 2023	Anzahl (n)				Anteil (%)	Anzahl Patienten (n)																																	
		Untergrenze	Obergrenze																																				
Bevölkerung Deutschland gesamt (2023) <sup>1</sup>	84.475.000																																						
Bevölkerung Deutschland ≥ 12 Jahre (2023) <sup>1</sup>	74.760.000																																						
Gesetzlich Versicherte (2023)	74.256.932 <sup>2</sup>	87,90%																																					
Gesetzlich Versicherte ≥ 12 Jahre (2023) (berechnet)	65.714.040	87,90%																																					
Inzidenz ≥ 12 Jahre (pro 1.000.000)		0,9874 – 5,5474 <sup>3</sup>	74	415																																			
<b>Inzidenz Akanthamöben-Keratitis ≥ 12 Jahre in der GKV</b>			<b>65</b>	<b>365</b>																																			

<sup>6</sup> Aiello F, Gallo Afflitto G, Ceccarelli F et al. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis; A Systematic Review and Meta-Analysis; Article in Press. Ophthalmology 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2024.08.003>.

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1169 624" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Quellen 1: [13] 2: [14] 3: [12]</p> </div> <p>Sifi ist jedoch der Ansicht, dass die Obergrenze der Patientenzahl bei dieser Rechnung überschätzt wird. Die Daten aus der Veröffentlichung beziehen sich auf einen gepoolten Anteil von Augen mit Akanthamöben-Keratitis und nicht auf Patienten mit der Erkrankung. So führen Patienten, die mit beiden Augen von der Erkrankung betroffen sind, entsprechend zu einer Überschätzung der Obergrenze.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine gute Annäherung an die tatsächliche Anzahl der Patienten im Anwendungsbereich von AKANTIOR® ist die Spanne von 65 – 211 Patienten in der GKV. Die Untergrenze orientiert sich an der vom IQWiG vorgeschlagenen Berechnung und die Obergrenze an der in Modul 3 des Dossiers beschriebenen Berechnung.</p>	
S. 19 Tabelle 8	<p><b>6. Formale Datenkorrektur</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Anteile von weiblichen und männlichen Studienteilnehmern sind in der dargestellten Tabelle der Baseline-Charakteristika umgekehrt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <table border="1" data-bbox="293 579 1171 699"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 579 734 639">Geschlecht</th> <th data-bbox="734 579 1171 639">0,8 mg/ml Polihexanid, N = 66 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 639 734 671">Weiblich</td> <td data-bbox="734 639 1171 671">39 (59,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 671 734 699">Männlich</td> <td data-bbox="734 671 1171 699">27 (40,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Geschlecht	0,8 mg/ml Polihexanid, N = 66 n (%)	Weiblich	39 (59,1)	Männlich	27 (40,9)	
Geschlecht	0,8 mg/ml Polihexanid, N = 66 n (%)							
Weiblich	39 (59,1)							
Männlich	27 (40,9)							

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2008. Public Summary of Orphan Designation of Polihexanide for the treatment of Acanthamoeba Keratitis.
2. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products 2024. Orphan Maintenance Assessment Report - Akantior (polihexanide) - Treatment of Acanthamoeba keratitis - EU/3/07/498.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-057 - Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöbenkeratitis.
4. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2011. Leitlinie Nr. 13 Keratitis.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cenegermin.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten))
7. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2024. European Public Assessment Report - AKANTIOR.
8. HEOR Value Hub 2023. Clinical and epidemiological evidence for treatments in acanthamoeba keratitis: Systematic literature review report.
9. Franch, A., Knutsson, K. A., Pedrotti, E., Fasolo, A., Bertuzzi, F., Birattari, F., Bonacci, E., Leon, P. & Papa, V. 2024. Treatment of Acanthamoeba keratitis with high dose PHMB (0.08%) monotherapy in clinical practice: A case series. *Eur. J. Ophthalmol.*, 11206721241299470.
10. Dart, J. K., Papa, V. & Overweel, J. 2019. Study Operations Manual.
11. International Council of Ophthalmology (ICO) 1984. Visual acuity measurement standard.
12. Aiello, F., Gallo Afflitto, G., Ceccarelli, F., Turco, M. V., Han, Y., Amescua, G., Dart, J. K. & Nucci, C. 2024. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*.
13. Statistisches Bundesamt 2024. 15. koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Varinate 2 (G2, L2, W2).
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.

## 5.2 Stellungnahme von Sifi S.p.A.

Datum	14.02.2025
Stellungnahme zu	Polihexanid (AKANTIOR®)
Stellungnahme von	Sifi S.p.A.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 10.02.2025 fand die mündliche Anhörung beim G-BA zur Nutzenbewertung von AKANTIOR® zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis statt.</p> <p>Wie in der Anhörung vereinbart, reichen wir nun zur Klarstellung eine Übersicht der einbezogenen Patienten für die im Dossier dargestellten Analysen nach (siehe Tabelle 1).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NA  (Nach eichun g mündl. Anh.)	<p>In der Nutzenbewertung merkte der G-BA für folgende Endpunkte an, dass die Daten von Patienten, die keine Veränderung von Baseline bis Ende der Studie zeigten, nicht in die Analysen eingeschlossen worden seien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCVA</li> <li>• EQ-5D VAS</li> <li>• VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>• VFQ-25 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Summenwert)</li> </ul> <p>Anmerkung:</p> <p>Die vom G-BA beschriebene Methodik ist nicht zutreffend. Es wurden die Ergebnisse aller Patienten in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Für die Studie 043/SI wurden 69 Patienten gescreent und randomisiert. Im AKANTIOR®-Arm wurden 3 Patienten nicht der Full Analysis Set (FAS)-Population zugeordnet, da die Diagnose Akanthamöben-Keratitis nicht bestätigt werden konnte. Daher wurden für sämtliche im Dossier dargestellte Analysen die Daten der 66 Patienten mit bestätigter Diagnose aus dem AKANTIOR®-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arm entsprechend den Auswertungen im CSR verwendet (siehe Tabelle 1) [1]. Diese Inklusion aller Patienten in die im CSR dargestellten Analysen, welche im SAP präspezifiziert war, wurde darüber hinaus von der verantwortlichen Statistikerin bestätigt [2].</p> <p>Eine Ausnahme hiervon stellt die Analyse des Endpunkts „Zeit bis zur Heilung“ dar. Hierfür wurden nur geheilte Patienten eingeschlossen (56/66 Patienten im AKANTIOR®-Arm).</p> <p>Für patientenberichtete Ergebnisse wie den European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L) und den Visual Function Questionnaire 25 Items (VFQ-25) wurden alle zurückgesandten Fragebögen in die Auswertung einbezogen. Für den EQ-5D-5L-Fragebogen wurde für Patienten <math>\leq 15</math> Jahren die Jugendversion des Fragebogens verwendet, der VFQ-25-Fragebogen wurde von allen Patienten, die über 18 Jahre alt sind, ausgefüllt. Somit war die Studienpopulation für die patientenberichtete Ergebnisse im AKANTIOR®-Arm N = 65 Patienten (siehe Abbildung 1).</p> <p>Die Minimum- und Maximum-Grenzen der Change from Baseline Auswertungen der Endpunkte BCVA, EQ-5D VAS, VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand sowie VFQ-25 Summenscore zeigen zudem, dass alle Werte in die Berechnungen einbezogen wurden. Die Minimum-Grenzen sind negativ, während die Maximum-Grenzen positiv sind, sie schließen also auch Null-Werte von Patienten, die keine Veränderung erlebten, ein.</p>	

Stellungnehmer: Sifi S.p.A.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Die präsentierten Change from Baseline-Auswertungen im Dossier sollten für die Bewertung des Effekts von Polihexanid herangezogen werden.</p>	

Tabelle 1: Übersicht der einbezogenen Patienten für die im Dossier dargestellten Analysen

Endpunkt	Patientenzahl N im AKANTIOR®-Arm	Primär-Quelle	Quelle im Dossier
Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR_12)	66	Fachinformation AKANTIOR® Tabelle 2 [3]	Modul 4, Tabelle 4-31 [4]
Best Corrected Visual Acuity (BCVA)	64 <sup>a</sup>	Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.3.2 [1]	Modul 4, Tabelle 4-33 [4]
Hornhautvernarbung	66	Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.10 [1]	
Hornhaut-Ulcera		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.4 [1]	
Grad des Erythems		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.2.2 [1]	
Grad des Ödems		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.2.4 [1]	
Papillen		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.2.8 [1]	
Defekte des Hornhautepithels		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.2 [1]	
Entzündung der vorderen Augenkammer		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.4.2 [1]	
Hornhautstromatrübung/-infiltrat		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.4.8 [1]	
EQ-5D VAS		65	

Endpunkt	Patientenzahl N im AKANTIOR®-Arm	Primär-Quelle	Quelle im Dossier
VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.6.2 [1]	
VFQ-25 Summenscore		Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.2.6.1 [1]	
<p>a: Die Patienten 31-04, 31-08 und 31-10 wurden aufgrund von falschen Werten im eCRF nicht mit analysiert.  BCVA: <i>Best Corrected Visual Acuity</i> (Beste korrigierte Sehschärfe); CRR_12: <i>Clinical Cure Rate</i> (Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten); EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level</i> (Europäische Lebensqualität 5 Dimensionen 5 Stufen); VFQ-25: <i>Visual Function Questionnaire 25 items</i> (Fragebogen zur visuellen Funktion 25 Items)</p>			

<b>EQ-5D VAS (N = 65)</b>			
n	64	61	60
Fehlend	1	4	5
MW (SD)	69,8 (19,5)	88,3 (13,4)	17,9 (19,6)
Median	73,0	95,0	14,5
Q1; Q3	57,5; 85,0	80,0; 99,0	5,0; 28,0
Min.; Max.	10; 100	40; 100	-20; 65
p-Wert <sup>e</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>VFQ-25 Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand * (N = 65)</b>			
n	64	60	60
Fehlend	1	5	5
MW (SD)	61,7 (29,5)	75,0 (23,5)	12,9 (27,8)
Median	75,0	75,0	12,5
Q1; Q3	50,0; 75,0	62,5; 100,0	0,0; 25,0
Min.; Max.	0; 100	0; 100	-50; 75
p-Wert <sup>e</sup>	-	-	<b>0,0007</b>

Abbildung 1: Ausschnitt aus Tabelle 4-33 im Modul 4 des AKANTIOR® AMNOG Dossiers [4].

## Literaturverzeichnis

1. Sifi S.p.A. 2022. Clinical Study Report ODAK Phase 3 043/SI.
2. Link Medical 2025. Note to File (Study Files) - Protocol / Study Number: 043-SI.
3. Sifi S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR - Stand: 08/2024.
4. Sifi S.p.A. 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - 0,8 mg/ml Polihexanid (AKANTIOR®) - Modul 4 A.

### 5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Gerd Geerling

Datum	16.01.2025
Stellungnahme zu	Polihexanid / Akantior
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Gerd Geerling</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Geerling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Relevanz der Spaltlampenmikroskopie, Fluoreszeinfärbung und Epithelheilung	
<p><b>Stellungnahme zur Nutzerbewertung zu Akantior (Polihexanid 0,08%) zur Behandlung der Akanthamöben Keratitis.</b></p> <p>In der vom GBA veröffentlichten Nutzenbewertung wurde die Rate der Epithelheilung als primärer Endpunkt der klinischen Studie nicht eingeschlossen, da die Patientenrelevanz der Spaltlampenuntersuchung mittels Fluoreszein unklar sei.</p> <p>Das schätze ich anders ein. Die Patientenrelevanz besteht aus klinischer Perspektive sehr wohl, da basierend auf diesem einfachen Verfahren Therapieentscheidungen und Monitorierung des Krankheitsverlaufs erfolgen. Sie stellt DAS häufigste Verfahren zur Kontrolle dar und ist absolut etabliert und anerkannt als wissenschaftlicher Standard in der Augenheilkunde [Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) &amp; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), 2011].</p> <p>Die Fluoreszeinfärbung der Hornhaut ist ein wichtiger Indikator für die Oberflächenintegrität. Eine intakte Cornea, d. h. bei intakter Epithelzellbarriere, zeigt sich keine Anfärbung. Bei Verletzungen oder Defekten (Erosio oder Ulkus) dringt der Farbstoff jedoch in das Hornhautstroma ein und macht die Defekte sichtbar, was eine Verlaufskontrolle ermöglicht. Eine rasche Epithelheilung verhindert eine Progression hin zu einem Ulkus und reduziert das Risiko einer Narbenbildung [Fanselow <i>et al.</i>, 2021; Szentmary <i>et al.</i>, 2012]. Abhängig vom Ergebnis der Fluoreszeinfärbung wird häufig über die Fortsetzung oder Beendigung einer Behandlung entschieden.</p>	<p>In der Studie 043/SI wurde die „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ als primärer Endpunkt wie folgt definiert: Anteil der Personen, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung, erhoben durch das Studienpersonal, bestätigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger, entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)</li> <li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.</li> <li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.</li> <li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.</li> </ul>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Geerling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Vernarbung der Hornhaut, die durch Verletzungen, chirurgische Eingriffe oder Infektionen, z. B. mit Akanthamöben, entsteht, reduziert Lebensqualität der Betroffenen teilweise erheblich. Neben einer Reduktion der regulären Sehschärfe sind sie mit erhöhter Blendempfindlichkeit, Doppelbildern oder reduziertem Kontrastsehen verbunden. Für betroffene Patienten bedeutet eine erfolgreiche Heilung von Hornhautdefekten eine mögliche Wiederherstellung der Sehfähigkeit, eine Schmerzlinderung und damit erhebliche Verbesserung der Lebensqualität. Eine zügige Heilung und Vermeidung von Hornhautnarben verbessert die täglichen Aktivitäten und berufliche Leistungsfähigkeit betroffener Patienten in der Regel erheblich.</p> <p>Die frühzeitige Erkennung und effektive Behandlung der Akanthamöben-Keratitis ist daher entscheidend, um die Bildung von Narben zu verhindern und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten.</p>	<p>Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes bildet jedoch nur einen Teilaspekt der klinischen Heilung ab, d.h. im Wesentlichen die Eradikation in Assoziation mit dem klinischen Abklingen der Entzündungen und Heilung des Hornhautepithels entsprechend einer klinischen Ansprechrates. Dies ist ein primäres Therapieziel mit bedeutsamer klinischer Relevanz.</p> <p>Um die klinische Heilung betroffener Personen umfassend einschätzen zu können, sind neben mittels bildgebender Verfahren erhobenen Daten zum Abklingen der Entzündungen am Auge und Abheilung des Hornhautepithels, auch Ergebnisse zur Wiederherstellung der visuellen Funktion notwendig. Dies wird insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Studienende eine Hornhautvernarbung vorlag, als bedeutsam erachtet. Vor dem Hintergrund des symptomatischen Verlaufs der Erkrankung sollten sich Effekte auch in der Erhebung von Symptomen wie z.B. Schmerzen, Brennen oder Juckreiz widerspiegeln.</p> <p>Darüber hinaus wird vorliegend die Beobachtung der Rezidive über einen Zeitraum von 30 Tagen als zu kurz für eine abschließende Beurteilung der Heilungsrate erachtet. Diesbezüglich hat allerdings der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass in der 3-monatigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende keine Rezidive aufgetreten sind.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Geerling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau kann anhand der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Auswertung wurden nur die Daten der Personen berücksichtigt, die eine bestätigte Acanthamoeben-Keratitis aufwiesen („Efficacy Population“; n=66). Analysen unter Einbezug der Intention-to-treat (ITT) Population (n = 69) liegen nicht vor.</p> <p>Im Interventionsarm der Studie 043/SI betrug die „Rate der klinischen Heilung“ 84,8 %.</p>

## Literaturverzeichnis

- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2011. Leitlinie Nr. 13 Keratitis.
- Fanselow, N., Sirajuddin, N., Yin, X. T., Huang, A. J. W. & Stuart, P. M. 2021. Acanthamoeba Keratitis, Pathology, Diagnosis and Treatment. *Pathogens*, 10.
- Szentmary, N., Goebels, S., Matoula, P., Schirra, F. & Seitz, B. 2012. [Acanthamoeba keratitis--a rare and often late diagnosed disease]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 229, 521-8.

**5.4 Stellungnahme der Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG),  
Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)**

Datum	23.1.2025
Stellungnahme zu	Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis
Stellungnahme von	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)



Stellungnehmer: DOG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bisher war <u>kein</u> Antibiotikum oder Antiseptikum in Deutschland spezifisch für die Therapie der Akanthamöbenkeratitis zugelassen. Wegen der schwierigen Therapie ist – gerade bei Trägern von Kontaktlinsen – der Focus auch auf die Prävention zu richten (z.B. kein Schwimmen mit Kontaktlinsen).</p> <p>Als <i>off-label</i> Therapeutika wurden Diamidine, Biguanide, Antibiotika und Antimykotika verwendet. Am häufigsten wurden jedoch Biguanide (Polyhexanid, Chlorhexidin) als Monotherapie oder in Kombination mit einem Diamidin eingesetzt. Eine Antibiotikum-Therapie ist sinnvoll, um die bakterielle Flora als Nahrungsquelle der Akanthamöben zu reduzieren. In einer kleinen prospektiven, doppelt-maskierten, randomisierten Vergleichsstudie (n=18) erwies sich die Voriconazol-Monotherapie hier ebenso wirksam wie die Kombinationstherapie mit PHMB 0,02% und Chlorhexidin 0,02% (4).</p> <p>Die der Zulassung, zu der die Stellungnahme erfolgt, zugrundeliegende Studie 043/SI verglich die Monotherapie mit Polihexanid 0,08 % mit einer dualen Therapie von Polihexanid 0,02 % und Propamidin 0,1 % (5). Verwendet wurden dabei Tropfen in Einmal-Ophtiolen (Minims). Im Protokoll gibt es keine genaueren Angaben zum Monitoring (Rücklauf nicht im Study Operations Manual benannt) bei vorgesehener Selbstapplikation der Patienten. Die Operationalisierung des Endpunkts („cure“) stellt sich zwar schwierig dar. Trotz Unschärfe der Definition „klinische Heilung“</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung: subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate oder Ödeme</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Studie 043/SI wurde die „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ als primärer Endpunkt wie folgt definiert: Anteil der Personen, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung, erhoben durch das Studienpersonal, bestätigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger, entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)</li></ul>

Stellungnehmer: DOG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie</li> <li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer</li> <li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis)</li> </ul> <p>dürfen die Ergebnisse beider Behandlungsgruppen angesichts üblicherweise im klinischen Alltag häufig drohender Hornhaut-Transplantation oder Enukleation als positiv bewertet werden. Entsprechend der EPAR ist die Wirksamkeit, die für beide Behandlungsgruppen beobachtet wurde, somit gegenüber dem Spontanverlauf überlegen. Unklar bleibt, welchen Einfluss die Vorbehandlung haben kann und welche Behandlungsdauer als ausreichend betrachtet werden kann.</p> <p>Die Einschätzung, allein die Visus-bezogene Lebensqualität mittels VFQ-25 als relevant anzusehen, ist nachvollziehbar. Tatsächlich ist es ein relevanter Nachteil, dass die best-korrigierte Sehschärfe allein mittels Lochblende (mit oder ohne Brille, aber nicht nach subjektiver Refraktion) bestimmt wurde.</p> <p>Die Methodik der Literaturanalyse ist im Supplement 1 der Publikation (PROSPERO, CRD42022345288) genannt und erscheint nachvollziehbar.</p> <p>In der Bewertung wird auf den Unterschied bei der Ausprägung von Hornhautnarben hingewiesen (S. 24: „Bei insgesamt 33 der teilnehmenden Patientinnen und Patienten lag zu Studienende eine Hornhautvernarbung vor. Zu Beginn der Studie lag bei keiner teilnehmenden Person eine Hornhautvernarbung vor.“). Vermutlich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.</li> <li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.</li> <li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.</li> </ul> <p>Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes bildet jedoch nur einen Teilaspekt der klinischen Heilung ab, d.h. im Wesentlichen die Eradikation in Assoziation mit dem klinischen Abklingen der Entzündungen und Heilung des Hornhautepithels entsprechend einer klinischen Ansprechrates. Dies ist ein primäres Therapieziel mit bedeutsamer klinischer Relevanz.</p> <p>Um die klinische Heilung betroffener Personen umfassend einschätzen zu können, sind neben mittels bildgebender Verfahren erhobenen Daten zum Abklingen der Entzündungen am Auge und Abheilung des Hornhautepithels, auch Ergebnisse zur Wiederherstellung der visuellen Funktion notwendig. Dies wird insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Studienende eine Hornhautvernarbung vorlag, als bedeutsam erachtet. Vor dem Hintergrund des symptomatischen Verlaufs der Erkrankung</p>

Stellungnehmer: DOG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dürfte es im Rahmen der Studie nicht immer möglich gewesen sein, Akanthamöben-Infiltrate von einer begonnenen Vernarbung der Hornhaut abzugrenzen. Mit großer Sicherheit bestanden am Anfang der Behandlung auch Trübungen der Hornhaut.</p> <p>Für die Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Behandlungskontext dürfte entscheidend sein, ob auch Ko- und Misch-Infektionen eingeschlossen werden. Obwohl grundsätzlich ein früher Therapiebeginn die Wirksamkeit erhöhen und das Risiko für eine bleibende Seheinschränkung verringern dürfte, wurden in der prospektiven Studie allein Patienten mit sicherem Erregernachweis</p>	<p>sollten sich Effekte auch in der Erhebung von Symptomen wie z.B. Schmerzen, Brennen oder Juckreiz widerspiegeln.</p> <p>Darüber hinaus wird vorliegend die Beobachtung der Rezidive über einen Zeitraum von 30 Tagen als zu kurz für eine abschließende Beurteilung der Heilungsrate erachtet. Diesbezüglich hat allerdings der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass in der 3-monatigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende keine Rezidive aufgetreten sind.</p> <p>In der Gesamtschau kann anhand der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p> <p>In der vorliegenden Auswertung wurden nur die Daten der Personen berücksichtigt, die eine bestätigte Akanthamöben-Keratitis aufwiesen („Efficacy Population“; n=66). Analysen unter Einbezug der Intention-to-treat (ITT)Population (n = 69) liegen nicht vor.</p> <p>Im Interventionsarm der Studie 043/SI betrug die „Rate der klinischen Heilung“ 84,8 %.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DOG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschlossen: „The trial was designed to reflect the mix of participants with AK seeking treatment at specialist centers to make the findings relevant to most participants with AK internationally, while including only those with a confirmed (as opposed to a clinical) AK diagnosis.“ Angesichts einer wirksamen Behandlung wäre eine Verzögerung oder Nichtbehandlung der Infektionen bis zum Erregernachweis ethisch nicht zu vertreten.</p> <p>Wir möchten im Folgenden vorsorglich mögliche Probleme im Alltag ansprechen und bitten den G-BA, dies bei seinen Entscheidungen zu berücksichtigen und schnellstmöglich entsprechende Regelungen festzulegen, denn Akantior ist die einzige zugelassene Therapie bei Akanthamöbenkeratitis, die unbehandelt zu erheblicher Sehminderung bis hin zur Erblindung des betroffenen Auges führen kann.</p> <p>Der Preis von Akantior 30 Einzeldosen à 0,3 ml beträgt 8.745,00 €.</p> <p>Als Dosierung legt die Fachinformation fest:</p> <p>1) Intensive 19-tägige Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 16-mal pro Tag in 1-stündigen Abständen, nur tagsüber, über fünf Tage</li><li>• 8-mal pro Tag in 2-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere sieben Tage</li><li>• 6-mal pro Tag in 3-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere sieben Tage</li></ul> <p>2) Folgebehandlung:</p> <p>C. • 4-mal pro Tag in 4-stündigen Abständen bis zur Heilung (d. h. Hornhautheilung, keine Hornhautentzündung oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DOG, BVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine Anzeichen einer Infektion) und nicht länger als 12 Monate</p> <p>Laut Fachinformation („Nur zur einmaligen Anwendung. Der Inhalt des Einzeldosisbehältnisses ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden.“) ergibt das für die „Intensive 19-tägige Behandlungsphase“ bei 178 Gaben des Medikamentes die Notwendigkeit von 178 Einzeldosisbehältern. Daraus errechnen sich Kosten für 6 Packungen Akantior von 52.470 € zuzüglich für die „Folgebehandlung“ Tagestherapiekosten 1.166 € für je 4 Einzeldosisbehälter.</p> <p>Dieser Preis übersteigt bei stationärer Behandlung erheblich den Erlös des Krankenhauses durch die DRG, sodass z.B. ein Sonderentgelt erforderlich ist.</p> <p>Im vertragsärztlichen Bereich dürfte jeder Verordner bei der Richtgrößenprüfung die Grenze überschreiten mit entsprechenden Folgen, sodass klar geregelt werden muss, dass diese Verordnungen bei Richtgrößenprüfungen nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Des Weiteren möchten wir darauf hinweisen, dass diese Krankheit in sehr seltenen Fällen auch bei Kindern unter 12 Jahren auftreten kann. Dann kann Akantior nur als Off-Label-Use eingesetzt werden. Da die Akanthamöbenkeratitis meist nur einseitig auftritt, ist nach der BSG-Rechtsprechung (Nichterfüllen der Forderung nach drohender Erblindung des besseren Auges) der Off-Label-Einsatz zu Lasten der GKV nicht erlaubt. Das ist völlig inakzeptabel.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DOG, BVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung und vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D VAS ist ein Lebensqualitätsfragebogen und müsse in Tabelle 4 deswegen (zumindest auch) unter der Kategorie Lebensqualität eingestuft werden.</li> <li>• S. 24: „Bei 66 (85,6 %) der 69 eingeschlossenen Personen im Interventionsarm ...“ 66 von 69 sind 95,6 %! In Tab. 6 steht die richtige %-Zahl.</li> </ul>	<p>Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D) erhoben. Der Endpunkt wurde der Kategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis:

1. Meltendorf C, Duncker G (2011) Akanthamöben-Keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228: R29–R43,
2. Szentmáry N, Göbels S, Matoula P, Schirra F, Seitz B (2012a) Die Akanthamöbenkeratitis – ein seltenes und oft spät diagnostiziertes Chamäleon. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229:521–528
3. Daas L, Szentmáry N, Eppig T, Langenbucher A, Hasenfus A, Roth M, Saeger M, Nölle B, Lippmann B, Böhringer D, Reinhard T, Kelbsch C, Messmer E, Pleyer U, Roters S, Zhivov A, Engelmann K, Schrecker J, Zumhagen L, Thieme H, Darawsha R, Meyer-Ter-Vehn T, Dick B, Görsch I, Hermel M, Kohlhaas M, Seitz B. Das Deutsche Akanthamöbenkeratitis-Register: Erste Ergebnisse einer multizentrischen Erhebung [The German Acanthamoeba keratitis register: Initial results of a multicenter study]. *Ophthalmologe*. 2015 Sep;112(9):752-63. German. doi: 10.1007/s00347-014-3225-7. Erratum in: *Ophthalmologe*. 2015 Nov;112(11):942. doi: 10.1007/s00347-015-0144-1. PMID: 25833754.
4. Bagga B, Sharma S, Gour RPS, Mohamed A, Joseph J, M Rathi V, Garg P. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of Acanthamoeba keratitis. *Eye (Lond)*. 2021 May;35(5):1326-1333. doi: 10.1038/s41433-020-1109-4. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719525; PMCID: PMC818282
5. Dart, J.K.; Papa, V.; Rama, P.; Knutsson, K.A.; Ahmad, S.; Hau, S.; Sanchez, S.; Franch, A.; Birattari, F.; Leon, P.; et al. The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1. *Ophthalmology*, 2023 Oct 5:S0161-6420(23)00710-8. doi:10.1016/j.ophtha.2023.09.031

## 5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2024
Stellungnahme zu	Polihexanid (Akantior)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2025 eine Nutzenbewertung zu Polihexanid (Akantior) von SIFI S.p.A. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Polihexanid ist zugelassen zur Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Für den Nachweis des Zusatznutzens reicht der Hersteller eine verblindete, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie ein. Diese wird jedoch vom G-BA für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie keinen Informationsgewinn zur Beantwortung der Fragestellung liefern würde. Außerdem legt der Hersteller zum Nachweis der Wirksamkeit einen indirekten Vergleich auf Basis von historischen Kontrolldaten vor, welcher jedoch vom G-BA aufgrund von Limitationen ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Der Hersteller beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem der relevante Endpunkt Rate der klinischen Heilung nur ergänzend berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkten als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

## 5.6 Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick

Datum	24.01.2025
Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick Knappschaft Kliniken Universitätsklinikum Bochum GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme:</p> <p>Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Polihexanid in Form des Arzneimittels AKANTIOR zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, wirft mehrere zentrale Punkte zur Diskussion auf.</p> <p>In der Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde die Heilungsrate, des primären Endpunkts der klinischen Studie, nicht berücksichtigt. Als Begründung wurde eine unklare Patientenrelevanz von bildgebenden Verfahren wie Färbung und Spaltlampenuntersuchung angegeben. Aus klinischer Sicht liefern genau diese Methoden jedoch äußerst relevante Informationen für die Patientenversorgung, da sie direkt therapeutische Entscheidungen zum Krankheitsverlauf beeinflussen. Zudem ist Heilung das therapeutische Ziel der Behandlung in der Indikation der Akanthamöben Keratitis. Bei der Bewertung ist die bildgebende Methode unerlässlich. Dieses diagnostische Verfahren wird regelhaft in der klinischen Praxis eingesetzt und stellt einen anerkannten wissenschaftlichen Standard in der Augenheilkunde - insbesondere bei Keratitis dar [Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) &amp; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.(DOG), 2011]</p> <p>Die Färbung der Hornhaut, ist ein entscheidender Marker für die Beurteilung der Hornhautintegrität. Bei einer gesunden Hornhaut tritt keine Färbung auf, eine Färbung jedoch deutet auf Bereiche hin, die durch Defekte beeinträchtigt sind. Folglich sind die Reduktion oder das Fehlen von Färbung ist ein verlässlicher Indikator für die Heilung der Hornhaut. Dadurch wird es Augenärztinnen möglich, fundierte</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Studie 043/SI wurde die „Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten“ als primärer Endpunkt wie folgt definiert: Anteil der Personen, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach Studieneinschluss geheilt waren. Eine Person wurde als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsentscheidungen zu treffen, wie z. B. den Abbruch der Therapie nach bestätigter Genesung. Für Patientinnen bedeutet die Heilung von Hornhautschäden erhebliche klinische Vorteile, darunter eine mögliche Wiederherstellung des Sehvermögens, Schmerzlinderung und eine insgesamt verbesserte Lebensqualität. Zudem minimiert eine wirksame Behandlung im Frühstadium der Akanthamöben-Keratitis das Risiko von Folgeschäden wie z.B. der Narbenbildung [Shareef et al., 2023]. Eine solche Narbenbildung verursacht durch Infektionen wie Akanthamöben-Keratitis beeinträchtigt den Gesundheitszustand sowie die Lebensqualität erheblich (Ting et al., 2021]. Bleibt die Akanthamöben Keratitis unbehandelt, kann die zunehmende und dauerhafte Schädigung des Auges mit zunehmender Schwere zum Verlust des Sehvermögens und zur Erblindung führen. Die frühzeitige Erkennung und Intervention bei Akanthamöben-Keratitis ist daher entscheidend, um jegliche Folgeschäden zu verhindern und die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten. Diese Fakten unterstreichen die klinische Relevanz der in Frage gestellten diagnostischen Methode und ihre Rolle bei der Erzielung eines positiven Ergebnisses für Patientinnen.</p>	<p>aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung, erhoben durch das Studienpersonal, bestätigt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Keine behandlungsbedürftige Hornhautentzündung (einschließlich subepithelialer Infiltrate, stromaler Infiltrate und Ödeme) mit abgeheiltem Hornhautepithel und minimaler Punktverfärbung (10 Punkte oder weniger, entsprechend Grad 1 auf der Oxford-Skala)</li><li>• Keine oder leichte Bindehautentzündung (einschließlich bulbärer Injektion, bulbärem Ödem, tarsaler Hyperämie): Eine leichte Bindehautentzündung ist akzeptabel, wenn sie mit anderen gleichzeitigen Erkrankungen wie Blepharitis zusammenhängt.</li><li>• Keine Limbitis, Skleritis oder Entzündung der vorderen Augenkammer.</li><li>• Kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der gesamten topischen und systemischen Therapie für Akanthamöben-Keratitis.</li></ul> <p>Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes wird der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Heilung der Akanthamöben-Keratitis erreichen, als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung des kombinierten Endpunktes bildet jedoch nur einen Teilaspekt der klinischen Heilung ab, d.h. im Wesentlichen die Eradikation in Assoziation mit dem klinischen Abklingen der Entzündungen und Heilung des Hornhautepithels entsprechend einer klinischen Ansprechrate. Dies ist ein primäres Therapieziel mit bedeutsamer klinischer Relevanz.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Dr. med. B. Dick

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um die klinische Heilung betroffener Personen umfassend einschätzen zu können, sind neben mittels bildgebender Verfahren erhobenen Daten zum Abklingen der Entzündungen am Auge und Abheilung des Hornhautepithels, auch Ergebnisse zur Wiederherstellung der visuellen Funktion notwendig. Dies wird insbesondere unter Berücksichtigung, dass bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten nach Studienende eine Hornhautvernarbung vorlag, als bedeutsam erachtet. Vor dem Hintergrund des symptomatischen Verlaufs der Erkrankung sollten sich Effekte auch in der Erhebung von Symptomen wie z.B. Schmerzen, Brennen oder Juckreiz widerspiegeln.</p> <p>Darüber hinaus wird vorliegend die Beobachtung der Rezidive über einen Zeitraum von 30 Tagen als zu kurz für eine abschließende Beurteilung der Heilungsrate erachtet. Diesbezüglich hat allerdings der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung ausgeführt, dass in der 3-monatigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende keine Rezidive aufgetreten sind.</p> <p>In der Gesamtschau kann anhand der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts „klinische Heilungsrate innerhalb von 12 Monaten“ keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden. Der Endpunkt wird daher nur ergänzend dargestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2011. Leitlinie Nr. 13 Keratitis.
2. Shareef, O., Shareef, S. & Saeed, H. N. 2023. New Frontiers in Acanthamoeba Keratitis Diagnosis and Management. Biology (Basel), 12.
3. Ting, D. S. J., Ho, C. S., Deshmukh, R., Said, D. G. & Dua, H. S. 2021. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. Eye (London, England), 35, 1084-101.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Polihexanid**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Februar 2025

von 10:50 Uhr bis 11:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **SIFI**:

Herr Kleijn

Herr Prokop

Frau Dr. Tofaute

Frau Harder

Frau Robinson (Dolmetscherin)

Herr Malsch (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG)**:

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Düsseldorf**:

Herr Prof. Dr. Geerling

Angemeldeter Teilnehmender der **Knappschaft Kliniken, Universitätsklinikum Bochum GmbH**:

Herr Prof. Dr. Dick

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Wir fahren fort mit Polihexanid, ein Orphan, zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer SIFI, als Fachgesellschaften die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. in einer gemeinsamen Stellungnahme, als einzelne Kliniker Herr Professor Geerling vom Universitätsklinikum Düsseldorf und Herr Professor Dick vom Universitätsklinikum Bochum sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Herr Kleijn, Herr Prokop, Frau Dr. Tofaute, Frau Harder, als Dolmetscher Frau Robinson und Herr Malsch, für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Ziemssen, für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Professor Dr. Geerling – er fehlt noch –, für die Knappschaft Kliniken vom Universitätsklinikum Bochum Herr Professor Dr. Dick – er fehlt auch – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Herr Prokop (SIFI):** Das werde ich übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Prokop.

**Herr Prokop (SIFI):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, die heutige Anhörung mit einigen Eingangsworten zu beginnen. Wir würden uns zunächst gerne als Team vorstellen. Ich heiße Peter Prokop und vertrete SIFI als Länderchef in Deutschland und bin hier zusammen mit den Vertretern der Firma SIFI, die sich selber vorstellen werden. Ich bitte um Verständnis dafür, dass zwischen der Formulierung der Frage und der Beantwortung ein paar Sekunden vergehen können, da speziell mein Kollege Kleijn mit einer Simultanübersetzung arbeitet, was zu kleinen Verzögerungen führen kann. Ich übergebe jetzt an Jelle Kleijn.

**Herr Kleijn (SIFI):** Good morning everybody. My Name is Jelle Kleijn and I'm the Global Head of Akantior.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Ich würde direkt an dieser Stelle einsteigen. Ich übersetze heute für Herrn Kleijn, der der Global Head für Akantior ist, und ich bin Marie Tofaute und heute auch für SIFI hier.

**Frau Harder (SIFI):** Guten Morgen. Mein Name ist Anneke Harder, und ich unterstütze SIFI ebenfalls.

**Herr Prokop (SIFI):** Dann übernehme ich wieder. – Die Firma SIFI ist eine italienische Firma, die seit über 90 Jahren auf die Entwicklung und Herstellung von ophthalmologischen Therapeutika spezialisiert ist. Trotz der Vielzahl in unserem bereits bestehenden Produktportfolio ist Akantior für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis auch für SIFI besonders, da es das erste Produkt ist, mit dem SIFI das AMNOG-Verfahren durchläuft. Die Akanthamöben-Keratitis ist eine ultraseltene, akute Infektion der Hornhaut, die durch die parasitäre Akanthamöbe verursacht wird. Sie stellt einen okulären Notfall mit dramatischen Konsequenzen für die zum Großteil jünger als 40 Jahre alten Patienten dar.

Ist ein Auge von einer Infektion durch Akanthamöben betroffen, greift dieses sukzessive tiefes Gewebe und die Stromalen Hornhautnerven an und führt so zur progressiven Entzündung des Auges. Unbehandelt erholt sich davon nur etwa ein Fünftel der Patienten ohne eine Operation, und 98 Prozent der unbehandelten Patienten tragen ohne eine OP trotz Heilung der Infektion eine permanente Sehbeeinträchtigung davon.

Bisher gab es für diese schwer erkrankten Patienten keine zugelassene Therapieoption. Vielmehr mussten die Ärzte auf individuelle Heilversuche zurückgreifen, die weder nach einem definierten Therapieschema angewendet noch in klinischen Studien untersucht worden sind. Daher tragen bisher nahezu drei Viertel der Patienten einen starken Sehverlust davon, und nahezu jeder zweite Patient benötigt eine zusätzliche Hornhautoperation. In besonders schwerwiegenden Fällen ist eine Enukleation des Auges unumgänglich. Die Patienten leiden von Beginn an unter sehr starken anhaltenden neuropathischen Augenschmerzen, die sich stetig im Verlauf der Erkrankung verschlimmern. Dazu kommen stark einschränkende Ängste, zunehmende soziale Isolation, wachsende Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung bis hin zu Depressionen und nicht selten Suizidalität.

Mit Akantior stellt SIFI das erste zugelassene Fertigarzneimittel zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis zur Verfügung. Die Studie 043/SI ist die erste prospektiv durchgeführte Interventionsstudie für eine Therapie der Akanthamöben-Keratitis, die in dieser schwerwiegenden, seltenen Erkrankung mit einer klinischen Heilungsrate von 84 Prozent heilen und somit die Erblindung betroffener Patienten verhindern kann. Dabei ist sich SIFI dessen bewusst, dass die Evidenz der pivotalen ODAG-Studie 3, 043/SI, nicht vollständig allen methodischen Kriterien des G-BA und IQWiG entspricht. Aufgrund der Besonderheit betrachtet die EMA die Studie 043/SI als einarmige Studie und hat den Akantior-Arm im Zulassungsprozess mit einer historischen Kontrollgruppe, die keine amöbizide Behandlung erhielt, verglichen. Die Wirksamkeit der Akantior-Therapie zeigt sich neben der Studie 043/SI auch im Erfolg des Compassionate Use-Programms mit Akantior in mehr als 13 Ländern.

In den ersten veröffentlichten Daten dazu wurde sogar eine Heilungsrate von 91,7 Prozent innerhalb von median 100 Tagen Behandlungszeit erzielt. Für Patienten mit einer ultraselten auftretenden Akanthamöben-Keratitis ist Akantior das erste und einzig wirksame, sicher sowie einfach und schnell verfügbare zugelassene Fertigarzneimittel mit von der EMA geprüfem Dosierschema. Dies ist ein entscheidender Gewinn bei einer ohnehin schmerzhaften Erkrankung und langwierigen Behandlung und bietet eine Perspektive zur Heilung ohne Notwendigkeit einer chirurgischen Hornhauttransplantation, auch bekannt unter dem Begriff „Keratoplastik“. Vor diesem Hintergrund möchten wir die Wichtigkeit der Heilung herausstellen und diese bei der Nutzenbewertung als patientenrelevant berücksichtigt haben. – Gerne stehen wir nun für Fragen bereit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Prokop, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an Herrn Professor Ziemssen. Herr Professor Ziemssen, können Sie uns bitte allgemein den Krankheitsverlauf der Akanthamöben-Keratitis beschreiben? Welche Symptome und welche klinischen Ereignisse stehen bei dieser Indikation im Vordergrund? Das ist etwas, was für uns von besonderem Interesse ist. Wir haben uns eben darüber unterhalten, wie das überhaupt entstehen kann und was die übliche Patientengenesse ist. Es wäre von Interesse, damit zu beginnen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Das Besondere ist, dass diese Erreger als solches eigentlich überall weit verbreitet sind, ubiquitär sind und dass meistens eine Störung der Hornhautbarriere als Voraussetzung dient, dass diese Erreger in die Hornhaut eindringen können. Deshalb gibt es eine starke Assoziation mit Kontaktlinsen. Der Klassiker ist Urlaub: Man lässt die Kontaktlinsen drin, geht in den Swimmingpool und merkt ein, zwei Tage später die schmerzhafteste Infektion. Wir haben in Deutschland schätzungsweise dreieinhalb Millionen Kontaktlinsenträger und ungefähr jedes Jahr 4000

Hornhautentzündungen. Das sind Daten von 2013. Aber von dieser Gruppe macht die Akanthamöben-Keratitis eine besondere Unterform aus, die durch Schmerzen geprägt ist.

Es gibt ganz charakteristische Verläufe durch ein ringförmiges Infiltrat. Es gibt aber sehr häufig auch Mischinfektionen, die nicht gleich diagnostiziert werden oder wo Patienten erst verzögert vorstellig werden, die dann mit bakteriellen Wirkstoffen anbehandelt sind. Das macht ein wenig das Problem aus, dass sehr wahrscheinlich ein hoher Anteil der Akanthamöben-Keratitis primär nicht diagnostiziert wird oder unterdiagnostiziert ist. Die Erreger diese Parasiten, haben zudem noch ein ganz übles Zystenstadium. Das heißt, die können sich abkapseln, in der Hornhaut persistieren und dann wieder reaktivieren, sodass es nicht immer ganz einfach ist, das bei Infiltraten der Hornhaut entweder sicher zu diagnostizieren oder sicher auszuschließen.

Es gibt heutzutage die Möglichkeit, das über eine Abstrich-PCR nachzuweisen oder aber über die konfokale Mikroskopie. Dieses Gerät ist allerdings nicht ganz so weit verbreitet, und es ist durchaus anspruchsvoll, diese besondere Struktur in der Hornhaut sicher nachzuweisen. Insofern sind diese Ersttherapie und dieser Klassiker, dass man sofort sagt, ich habe eine nachgewiesene Akanthamöben-Keratitis nicht so oft im Alltag als Szenario anzutreffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. Wer möchte Fragen stellen? Bänke, Patientenvertretung? – Frau Keuntje, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und dann Herr Bilek von der Fb Med.

**Frau Keuntje:** Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage, und zwar geht es um die Verfahren und die Untersuchungsmethoden. Ich möchte gerne wissen, was in der Versorgung üblich ist. Anhand welcher Methoden oder Verfahren beurteilt man die Hornhautentzündung und die Entwicklung des Verlaufs der Hornhautentzündung? Könnten Sie mir vielleicht einmal erläutern, was da üblicherweise verwendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** In der fachärztlichen Versorgung wird sich primär erst einmal der ultramikroskopische Befund angeschaut, also an der Spaltlampe und der Höhervergrößerung geschaut, was ich in der Hornhaut für eine Infiltration, also eine Trübung habe. Welche klinischen Begleitbeschwerden wie Schmerzen oder Begleitentzündung habe ich dabei? Dabei muss ich die Akanthamöben als seltene Erreger mit auf dem Schirm haben. Das führt sehr oft dazu, dass trotzdem diese Hürde zu einer invasiven Diagnostik, das heißt wirklich ein scharfes Abradat an der Hornhaut zu nehmen und das aktiv ins Labor zu schicken und die PCR auf den Weg zu bringen, draußen in der Versorgung mit einer gewissen Schwelle primär versehen ist und auf der anderen Seite, dass diese etwas aufwendigere Diagnostik dann schon die Überweisung an ein tertiäres Zentrum erfordert, weil wir in Deutschland von diesen Geräten mit konfokaler Mikroskopie schätzungsweise vielleicht 30, 35 haben.

Insofern ist es so, dass sicher bei dieser klassischen Konstellation, Schmerzen, Kontaktlinsen und eine gewisse Exposition im Vorfeld, vielleicht auch ein Übertragen der Kontaktlinse, daran eher gedacht wird. Aber wenn Bagatelltrauben da sind, Astverletzungen im Garten, eine nicht ganz typische Vorgeschichte, haben wir leider häufig die Situation, dass es dann erst im Verlauf noch einmal reevaluiert wird und neben der bakteriellen Hornhautinfektion erst im zweiten Schritt an Pilze und Akanthamöben gedacht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Keuntje, Frage beantwortet, Nachfrage?

**Frau Keuntje:** Eine Nachfrage noch: Wie würde man vorgehen, wenn man letztendlich die Therapie einleitet? Wie würde man den Krankheitsverlauf beurteilen? Anhand welcher Methoden und Verfahren würde man schauen, wie sich das entwickelt, wenn man, ich sage einmal, auch therapiert?

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Wenn man therapiert, ist es mit einer intensiven Tropftherapie verbunden. Bisher war es so, dass es kein Fertigarzneimittel gab, sondern das Rezepturarzneimittel Polihexanid in 0,02-prozentiger Konzentration verwendet wurde. Das ist in entsprechenden Zentren und Kliniken deshalb vorgehalten worden bzw. wurde kurzfristig über die Apotheke hergestellt. Polihexanid als solches ist ein weit verbreitetes, eigentlich kostengünstiges Desinfektionsmittel, während jetzt bei dem zugelassenen Präparat, die Einmalophtiole auf einen Preis von 291,50 Euro kommt. Das ist angesichts eines NUB-Status 4 im Moment durch das InEK in keinsten Weise kostendeckend, zumal manche auch über die DRG wegen einer begleitenden Entzündung im Auge stationär behandelt wurden und werden.

Aber am Anfang ist diese intensive Tropftherapie, also Hit hard and intensive, ganz wichtig, um zu verhindern, dass diese Parasiten nicht nur teilweise abgetötet werden und dann Zysten persistieren, sondern um alle abzutöten. Meistens wird bei dem konkreten Verdacht entweder sofort ein scharfer Abstrich, die PCR, genommen oder sogar eine kleine Biopsie der Hornhaut. Eine andere Alternative ist dann nur noch diese konfokale Mikroskopie, wo mit hoher Vergrößerung im Kontaktverfahren im Hornhautstroma geschaut wird, ob dort diese typischen mikroskopischen Strukturen anzutreffen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet?

**Frau Keuntje:** Ich denke schon: Ich habe das so verstanden, dass im Prinzip dieses Verfahren auch verwendet wird, um den Therapieverlauf nach Initiierung einer Therapie weiter zu beurteilen und zu begleiten.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Das Abstrichergebnis kommt meistens erst verzögert. Das kann dazu führen, wenn dann der Akanthamöben-Nachweis nicht positiv war, dass Sie noch einmal reevaluieren müssen, und es kann manchmal überlappende Befunde geben, die sich entweder als eine Pilzinfektion herausstellen, oder es kann sich möglicherweise auch um Mischinfektionen handeln, also dass gleichzeitig Pilze und Parasiten in einer Hornhaut nach dem Trauma anzutreffen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann ist jetzt Herr Bilek von der Fb Med an der Reihe. Bitte.

**Herr Bilek:** Schönen guten Tag! Danke, dass Sie sich unseren Fragen stellen. – Ich habe eine Frage an den pU. Sie haben im Rahmen der Dossierunterlagen eine Operationalisierung des primären Endpunkts vorgelegt und mittels kombinierter Einzelkomponenten von klinischen Anzeichen und Symptomen. In Ihrer Stellungnahme haben Sie noch einmal die wichtigsten klinischen Anzeichen genannt. Augenscheinlich scheinen für uns nicht alle der von Ihnen genannten klinischen Anzeichen in Ihrem kombinierten Endpunkt abgebildet zu sein. Auf der Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt für uns weiterhin unklar, welche Einzelkomponenten von unmittelbarer Patientenrelevanz für Patientinnen und Patienten sind. Deshalb würden wir gerne wissen, inwiefern die Darstellung der jeweils herangezogenen Einzelkomponenten als kombinierter Endpunkt in dieser Form so sinnvoll war, und wieso wurden beispielsweise klinische Symptome wie Hornhautvernarbung bei der Konzeption des primären Endpunkts augenscheinlich nicht berücksichtigt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte das für den pU beantwortet? – Frau Dr. Tofaute, bitte.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Wie wir eben gehört haben, ist die Erkrankung eine sehr komplexe Erkrankung, sodass wir hier auf einen zusammengesetzten Endpunkt gezielt haben. All diese Aspekte sind für den Patienten in dem Sinne relevant, als dass sie direkte Konsequenzen der Infektion sind, die durch den Körper mit einer Entzündung beantwortet wird, um diese Infektion zu bekämpfen, wohingegen die Vernarbung eine direkte Folge ist. Die Infektion

führt zu der Entzündung, und weil das Gewebe durch diese Entzündung so stark angegriffen ist, entsteht die Vernarbung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Bilek, Nachfrage?

**Herr Bilek:** Genau. Welche Folge hat so eine Hornhautvernarbung für den Patienten oder für die Patientin? Ich habe das so verstanden, dass das sozusagen eigentlich einer der Kernaspekte ist, die im Folgenden auftreten könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Tofaute.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Die Vernarbung führt in erster Linie zur Sehbeeinträchtigung, die für den Patienten relevant ist, aber auch gut durch eine anschließende OP korrigiert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek?

**Herr Bilek:** Habe ich das richtig verstanden? Es gibt quasi zwei Möglichkeiten, eine OP durchzuführen; einmal, um die Infektion sozusagen zu bekämpfen, und andererseits noch einmal im Folgenden, um die Hornhautvernarbung wieder beheben zu können. Das sind zwei verschiedene OP, die durchgeführt werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Tofaute.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Korrekt. Wir müssen ganz klar zwischen der Indikation für die Operation unterscheiden. In der Studie hatten wir sehr wenige Keratoplastien, die aufgrund der Belastung durch die Akanthamöben durchgeführt werden, um die Last der Akanthamöben zu reduzieren und das infizierte Gewebe abzutragen. Das ist eine Indikation, um die Heilung zu fördern und die Heilung im Sinne von „die Akanthamöben zu entfernen“. Eine andere Indikation für die Keratoplastie ist die Entfernung der Vernarbung, die eine Folge der starken Entzündungsreaktion ist, die zur Sehbeeinträchtigung führt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek?

**Herr Bilek:** Danke, das war sehr hilfreich. Ich hätte noch eine Frage an die Kliniker, wenn ich die jetzt schon stellen dürfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Herr Bilek:** Ein weiteres Problemfeld ist die Verbesserung der Sehschärfe, was für uns patientenrelevant ist. In der Nutzenbewertung hatten wir angemerkt, dass unklar ist, welche Mittelwerte der korrigierten Sehschärfe vom pU vorgelegt worden sind. Nun stellt der pU klar, dass es sich um das arithmetische Mittel handelt. Insgesamt würden wir Responderanalysen der Verbesserung bevorzugen. Dennoch wäre für uns interessant, wie die Mittelung von Sehschärfe-daten aus Sicht der Kliniker erfolgen sollte. Ist hier das geometrische Mittel oder das arithmetische Mittel adäquater, und wie unterscheidet sich die Interpretierbarkeit von Veränderungen unter beiden Methoden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bilek. – Wir haben immer noch nur Herrn Ziemssen. Dann sind Sie sofort wieder an der Reihe, Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Entschuldigung, ich bin alleine, aber ich versuche trotzdem, es gut zu beantworten. – Die erste Frage ist im Prinzip auch die Methode der Visusbestimmung. Ein Problem, das wir in unserer Stellungnahme kritisiert haben, war, dass in der Studie der bestkorrigierte Visus, also die bestkorrigierte Sehschärfe, mit oder ohne Brille mit Lochblende bestimmt wurde. Ein wichtiger Punkt, den Sie mit Ihrer Rückfrage richtig erkannt haben, ist, dass die Vernarbung mehrere ungünstige Auswirkungen hat. Eine Vernarbung bewirkt zum einen eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit, also das Kontrastsehen ist reduziert bzw. die erhöhte Blendung kann auch zum Verlust der Fahrtauglichkeit führen. Der zweite Punkt ist: Diese Narben

bewirken auch eine Hornhautverkrümmung. Darüber kann sich die Sehschärfe ebenfalls verschlechtern.

Wenn ich die Sehschärfe mit einer Lochblende teste, dann ist es quasi dieser alte Effekt der camera obscura. Wenn Sie morgens vielleicht Ihre Brille noch nicht aufhaben, Sie kneifen die Augenlider zusammen und versuchen, das optisch auszugleichen, indem Sie nur einen dünnen optischen Strahl haben. Sie sperren quasi die Aberrationen aus. Ähnliches kann man bei einer irregulären Hornhautverkrümmung machen, indem man die Lochblende verwendet. Aber im Alltag werden diese Menschen, die eine Akanthamöben-Keratitis hatten, sicher nicht die ganze Zeit mit Lochblende herumlaufen wollen. Deshalb bildet diese Lochblende zur Sehüberprüfung den alltagsrelevanten Nutzen oder die alltagsrelevante Funktion sicher nur unzureichend ab. Ein anderer Punkt ist: Gerade bei dieser zweiten Operation wird die Entscheidung in Folge der sekundären Hornhautverkrümmung oder verbliebener Narben getroffen. Die wird erst zeitlich verzögert im Nachgang mit den Betroffenen diskutiert. Während die erste Hornhauttransplantation häufig dem Erregerbeseitigungsmechanismus dient, sind die anderen Folgeeingriffe Maßnahmen der visuellen Rehabilitation. Grundsätzlich – das war die letzte Frage – ist es mathematisch sinnvoll, dann das logarithmische Mittel zu verwenden und daraus den geometrischen Mittelwert zu bilden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Herr Bilek?

**Herr Bilek:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz vom GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe einige Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, zunächst zu den statistischen Auswertungen. In der Nutzenbewertung wurde ausgeführt, dass Personen ohne Veränderung nicht in die Auswertung eingegangen sind. Uns würde die Rationale dahinter interessieren und auch, wie viele Patienten es waren, die nicht eingegangen sind.

Die zweite Frage zu den unerwünschten Ereignissen schieße ich gleich hinterher: Es wird ausgeführt, dass insgesamt neun Patienten die Therapie mit Akantior abgebrochen haben und sieben davon aufgrund unerwünschter Ereignisse. Uns interessiert, welche unerwünschten Ereignisse das waren, die zum Studienabbruch geführt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. – Wer macht das für den pU? – Herr Kleijn.

(Herr Kleijn, SIFI, antwortet auf Englisch.)

**Frau Tofaute (SIFI):** Um zu wiederholen, was der Herr Klein gerade gesagt hat: Wir hatten in der Studie neun UE, die zum Abbruch der Therapie führten. Davon waren zwei eine corneale Perforation, die später auf eine sekundäre bakterielle Infektion zurückgeführt werden konnte. Wir hatten zwei Patienten, deren Erkrankung sich verschlimmert hat und dann noch jeweils einen Patienten mit einer Herpes-simplex-Infektion und einem Hypopyon.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz, ich weiß nicht, ob die Frage beantwortet ist.

**Frau Dr. Kunz:** Rein rechnerisch bin ich jetzt nicht auf sieben gekommen, aber ich lese mir das dann noch einmal im Wortprotokoll durch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Tofaute hat sich noch einmal gemeldet.

**Frau Tofaute (SIFI):** Entschuldigung, da ist mir gerade in der Übersetzung eins durchgerutscht. Herr Kleijn, könnten Sie das letzte noch einmal wiederholen, wäre das möglich?

(Herr Kleijn, SIFI, antwortet auf Englisch)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Das müssen wir der guten Ordnung halber für das Protokoll übersetzen.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Das würde ich noch einmal übernehmen: Ich habe jetzt zwei corneale Perforationen aufgrund der sekundären bakteriellen Infektion. Wir hatten zwei Patienten, bei denen sich die Erkrankung deutlich verschlechtert hat. Wir hatten eine Herpes-simplex, ein Hypopyon, einen cornealen Epithelium-Defekt und einen Patienten mit starken Schmerzen und visueller Verschlechterung und einmal starke Schmerzen und eine starke Entzündung dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann ist Frau Kunz wieder an der Reihe.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank für die Beantwortung. Die zweite Frage war zu den statistischen Auswertungen, was die Rationale dahinter war, die Patienten ohne Veränderung nicht in die Auswertung einzubeziehen und wie viele Patienten das waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Tofaute, bitte.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Für die Studie 43 wurden 69 Patienten gescreent und randomisiert. Davon wurden drei Patienten, die im Akantior-Arm waren, nicht der FAS-Population zugeordnet, da im Nachgang die Diagnose der Akanthamöben-Keratitis nicht bestätigt werden konnte, sodass wir Daten von insgesamt 66 Patienten gezeigt haben, die mit Akantior behandelt worden sind und im Dossier dargestellt haben. Für die Analyse der Zeit bis zur Heilung wurden nur die Patienten eingeschlossen, die eine Heilung erfahren haben, sodass wir hier 56 dieser 66 Patienten gezeigt haben. Für alles weitere würden wir im Nachgang die Daten noch einmal darstellen, da auch wir von unserer Seite das so nicht nachvollziehen konnten und wir Ihnen noch einmal die Daten darlegen würden, dass alle Patienten in diese Analysen eingeflossen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Tofaute. – Frau Kunz, was sagen Sie dazu?

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. Ich habe es jetzt so verstanden, dass zehn Patienten sozusagen in die Endpunkterfassung zur Heilung nicht eingegangen sind, und die Daten würden Sie jetzt nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Kunz:** Okay, vielen Dank, das begrüßen wir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Keuntje.

**Frau Keuntje:** Ich hätte noch eine Frage an Professor Ziemssen, und zwar geht es um Patienten, für die eine klinische Heilung festgestellt worden ist. Wie häufig kommt es für diese Patienten in der Versorgung zu einem Rezidiv, und in welchem Zeitraum findet üblicherweise in der Versorgung ein Rezidiv statt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Im Prinzip muss man sich bei der Einschätzung der Häufigkeit auf die relativ geringen Daten verlassen, die wir zur Verfügung haben. Es gab so eine Sammlung innerhalb des deutschen Akanthamöben-Registers, ausgehend vom Universitätsklinikum des Saarlands aus Homburg. Dort wurden 179 Patienten teils retrospektiv, aber größtenteils seit 2011 auch prospektiv gesammelt. Dort war es so, dass es im klinischen Alltag schon eine Rate von 30 bis 40 Prozent Notwendigkeit einer durchgreifenden Keratoplastik gibt. Man muss aufpassen. Da es sich um eine kleine Stichprobe handelt, reicht das nicht aus, um daraus eine verlässliche Statistik zu machen. Auf der anderen Seite muss man sich in Erinnerung rufen, dass die Studie, die der pharmazeutische Unternehmer initiiert hat, die Frage nicht eindeutig beantwortet hat, inwieweit die 0,02-prozentige und die 0,08-prozentige Konzentration über- oder unterlegen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ziemssen. – Frau Keuntje, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Keuntje:** Vielleicht noch die Nachfrage dazu: In welchem Zeitraum tritt üblicherweise ein Rezidiv auf? Würden Sie sagen, dass ein Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen in dem Fall ausreichend ist, um das tatsächlich zu beurteilen? Oder würden Sie da längere Zeiträume bevorzugen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ziemssen.

**Herr Prof. Dr. Ziemssen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft):** Der Großteil der Rezidive tritt zwar im ersten Monat auf, das man merkt, da bleibt noch eine persistierende Entzündungsaktivität, aber selbstverständlich werden auch Rezidive innerhalb der ersten drei Monate beobachtet. Von daher wäre eine längere Nachbeobachtungszeit theoretisch zu begrüßen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ziemssen. – Frau Keuntje, Frage beantwortet? – Ja. Okay. Als es um die zehn Patienten und die nachzuliefernden Daten ging, habe ich Frau Harder übersehen. Dazu hatten Sie sich gemeldet.

**Frau Harder (SIFI):** Vielen Dank. Wenn ich kurz zu dem, was Herr Ziemssen gerade gesagt hat, ergänzen darf: Wir hatten bei uns in der Studie bei der klinischen Heilung, die 84,8 Prozent der Patienten erreicht haben, noch eine weitere Nachbeobachtung von 90 Tagen nach Behandlungsende. Da ist auch kein Rückfall aufgetreten. Das vielleicht zur Ergänzung, weil dieser längere Zeitraum gewünscht wurde. Ansonsten haben wir mitgenommen, dass die UE-Zahlen bezüglich der Darstellung der Patienten, die nicht mit in die Analyse eingegangen sind, jetzt soweit geklärt sind. Dazu werden wir Ihnen eine kurze Tabelle zukommen lassen. Wir hoffen, dass wir den Fachbereich richtig verstanden haben. Wir waren erst nicht ganz sicher, auf welche Statistik mit den fehlenden Werten sich der Fachbereich bezogen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Tofaute, haben Sie noch eine Ergänzung? Sie hatten sich danach noch gemeldet, sonst Frau Kunz.

**Frau Dr. Tofaute (SIFI):** Nein, vielen Dank. Das hat sich erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann Frau Kunz, GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Unsere Frage betraf auch die Nachbeobachtungsdauer. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass insgesamt 90 Tage nach Behandlungsende weiter beobachtet wurde. Die Daten haben Sie erfasst, und da sind auch keine Rezidive aufgetreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden. Aber wir hören das jetzt von Frau Harder.

**Frau Harder (SIFI):** Ja, das ist korrekt, es ist kein Rückfall aufgetreten, weder in den ersten 30 Tagen noch in der ergänzenden Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, sofern das gewünscht ist.

**Herr Prokop (SIFI):** Ich werde mich kurzhalten. Vielen Dank für die Gelegenheit, einige Schlussworte zu sprechen. Ich hoffe, nicht nur unsere Ausführungen, sondern insbesondere die Antworten, die der anwesende Kliniker geben konnte, hat Ihnen die Schwere der Erkrankung und die damit einhergehenden dramatischen Belastungen für die Patienten etwas näherbringen können. Die einzige Chance, die Akanthamöben-Keratitis nachhaltig zu behandeln und somit das betroffene Auge und die Sehkraft zu erhalten, ist die Heilung der Infektion durch das Abtöten der Akanthamöben. Die Gesamtheit der Evidenz zur

Wirksamkeit von Akantior zeigt, dass Akantior genau dies ermöglicht. Ein Blick auf die Folgen für die Patienten, die nicht nur einen Sehkraftverlust bis zur Erblindung umfassen, sondern auch starke neuropathische Schmerzen sowie psychische und soziale Folgen, unterstreicht die tatsächliche Bedeutung dieses Produktes für die Patienten.

In Anbetracht dessen möchte ich an Sie appellieren, die Gesamtheit der zulassungsbegründenden Evidenz trotz der Limitation für die Qualifizierung des Zusatznutzens von Akantior zu betrachten und die Bedeutsamkeit des Produktes für die Patienten in Ihrer Beschlussfassung zu berücksichtigen. Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Ziemssen, der ständiger Gast und bewährtes Anhörungsmitglied ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag  
Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:30