



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Polihexanid (D-1119)

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 Anhörmontag. 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 beantworten? – 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 Sehschärfedaten 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