

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*0,8 mg/ml Polihexanid (AKANTIOR®)*

SIFI S.p.A.

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.09.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Charakterisierung der Patientenpopulationen der Studie 043/SI und der historischen Kontrolle (mittels SLR identifiziert).....	12
Tabelle 1-9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population) .....	13
Tabelle 1-10: Ergebnisse der klinischen Heilungsraten - ITC von AKANTIOR <sup>®</sup> (Studie 043/SI) versus keine amöbizide Behandlung (historische Kontrolle mittels SLR identifiziert) sowie CUP.....	15
Tabelle 1-11: Übersicht und Beschreibung der sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studie 043/SI.....	16
Tabelle 1-12: Ergebnisübersicht der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population) .....	18
Tabelle 1-13: Ergebnisübersicht der Sicherheitsdaten der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population).....	25
Tabelle 1-14: Ergebnisübersicht der Therapieabbrüche aufgrund von UE der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population) .....	26
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-19: In Studie 043/SI beobachtete Nebenwirkungen.....	36

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AK	Akanthamöben-Keratitis
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCVA	Best corrected visual acuity
CRR_12	Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten
CUP	Compassionate-Use-Programm
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
EQ-5D VAS	EuroQol five-dimension scale visual analog scale
ESS	Effective Sample Size (effektive Stichprobengröße)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
ITC	Indirect treatment comparison (indirekter Behandlungsvergleich)
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
N	Anzahl an Patienten in der Population
n	Anzahl an Patienten in der Analyse
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
Q1 / 3	1. / 3. Quartil
SD	Standardabweichung
SLR	Systematische Literatur Recherche

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VFQ-25	Visual functioning questionnaire 25
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

**Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.**

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	SIFI S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via Ercole Patti, 36 95025 Aci Sant'Antonio (Catania) Italien

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	SIFI S.p.A.
<b>Anschrift:</b>	Via Ercole Patti, 36 95025 Aci Sant'Antonio (Catania) Italien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Polihexanid</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>AKANTIOR®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>S01AX24</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>21873</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>19414141</b> <b>19414158</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>H19.2</b> <b>H13.1</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I27742, I67775, I75020, I74651, I97567, I77002, I77003, I77004</b>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
AKANTIOR wird angewendet zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren.	22.08.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	---

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 25.05.2022 stattgefunden (Vorgangsnummer 2022-B-057). Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß gesetzlichen Bestimmungen nicht relevant.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AKANTIOR® bei der Behandlung der Akanthamöben-Keratitis (AK) werden die Ergebnisse des AKANTIOR®-Arms der zur Zulassung eingereichten klinischen ODAK Phase 3-Studie 043/SI vorgelegt. Im regulierten Rahmen der klinischen Studie war nicht zu erwarten, dass AKANTIOR® gegenüber einem anderen aktiven, jedoch ebenfalls experimentellen Studienarm mit nicht zugelassenen Substanzen Überlegenheit zeigen kann. Darüber hinaus spiegelt der weitere aktive Arm keinen Standard in der klinischen Praxis wider, da er in der realen Anwendung nicht existiert, wie er in der Studie verwendet wurde. Für die Patienten kam eine Placebo-Behandlung aus ethischen Gründen jedoch nicht in Frage. Daher wird im Einklang mit der Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) die ODAK Phase 3-Studie 043 als einarmige Studie bewertet und lediglich der AKANTIOR®-Arm dargestellt. Zusätzlich wird der AKANTIOR®-Arm in einem indirekten Vergleich (indirect treatment comparison, ITC) mit historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbicide Behandlung erhielten, gegenübergestellt. Diese Probanden wurden durch eine systematische Literaturrecherche (SLR) identifiziert (n = 56). Dieser Vergleich ist zulassungsbegründend und wird daher entsprechend für das Dossier herangezogen.

**Baselinecharakteristika**

Tabelle 1-8: Charakterisierung der Patientenpopulationen der Studie 043/SI und der historischen Kontrolle (mittels SLR identifiziert)

	Studie 043/SI AKANTIOR®		Historische Kontrolle Fälle ohne amöbicide Behandlung	
Gewichtung	Keine	Alter und Geschlecht	Keine	Alter und Geschlecht
N	66	65,4 <sup>a</sup>	56	55,6 <sup>a</sup>
<b>Charakteristika</b>				
Mittleres Alter (Jahre)	35,2	35,0	34,9	35,0
Anteil Männer (%)	40,9	45,8	50,0	45,8
a: Die effektive Stichprobengröße (ESS) wird basierend auf den gewichteten Daten der Studie 043/SI geschätzt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Indirect Treatment Comparisons Of Clinical Resolution Rates at 12 Months For Polihexanide 0.8 mg/ml vs Current Treatments in Acanthamoeba Keratitis Summary report v.3.0 Tabelle 4				

Beim Vergleich der Patientenpopulation der Studie 043/SI und der Patientenpopulation aus der historischen Kontrolle, die keine amöbicide Behandlung erhalten haben, können nur das mittlere Alter und das Geschlecht herangezogen werden, da für die historische Kontrolle keine weiteren Daten vorliegen. Das mittlere Alter und die Geschlechterverteilung sind zwischen den beiden Patientengruppen vergleichbar. In der Studie 043/SI liegt das mittlere Alter bei 35,2 Jahren und bei der historischen Kontrolle bei 34,9 Jahren. Der Anteil an Männern lag in der Studie 043/SI bei 40,9 % und bei den durch eine systemische Literaturrecherche identifizierten Patienten der historischen Kontrolle bei 50,0 %. Da die Erkrankung beide

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geschlechter gleichermaßen betreffen kann, scheint der Anteil an Männern in der Studie 043/SI und in der historischen Kontrolle plausibel.

Tabelle 1-9: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

Charakteristikum	AKANTIOR®
<b>Alter (Jahre)</b>	
N	66
Fehlend	0
MW (SD)	35,2 (13,2)
Median	33,5
Q1; Q3	25,0; 44,0
Min.; Max.	15; 73
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Weiblich	39 (59,1 %)
Männlich	27 (40,9 %)
<b>AK-Krankheitsstadium<sup>a</sup>, n (%)</b>	
Stadium 1	14 (21,2 %)
Stadium 2	41 (62,1 %)
Stadium 3	11 (16,7 %)
<b>Medikamentöse Vorbehandlung (Ophthalmika)<sup>b</sup>, n (%)</b>	
N	69
Fluorchinolone	25 (36,2 %)
Antibiotika	19 (27,5 %)
Antivirale Arzneimittel	17 (24,6 %)
Corticosteroide, einzeln	17 (24,6 %)
Corticosteroide und Antiinfektiva als Kombination	16 (23,2 %)
<p>a: Stadium 1 ist definiert als Vorhandensein von nur einer Hornhautepitheliopathie. Stadium 2 ist definiert als Vorhandensein von <math>\geq 1</math> Hornhautepitheldefekten, perineuralem Infiltrat oder Stromainfiltrat zusätzlich zu den Befunden im Stadium 1. Stadium 3 erforderte das Vorhandensein eines Hornhautringinfiltrats und 1 oder mehrere Merkmale von Stadium 2 der Erkrankung.</p> <p>b: Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population. Weitere medikamentöse Vorbehandlungen sind in Tabelle 11.4 dargestellt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.1.2.1, Tabelle 11.3 und Tabelle 11.4</p>	

Die Patienten im AKANTIOR®-Arm waren im Median 33,5 Jahre alt. Dies deckt sich mit ähnlichen Beobachtungen aus dem europäischen Kontext. In den Niederlanden wurde bei einer umfassenden Erhebung bei 224 Patienten ein medianes Alter von 34 Jahren berichtet und in einer dänischen Studie betrug es 38 Jahre (n = 65). Da die Erkrankung beide Geschlechter

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gleichermaßen betreffen kann, ist der Anteil von 59,1 % Frauen im AKANTIOR®-Arm plausibel. In den zuvor genannten Studien betrug der Frauenanteil 62,5 % bzw. 49 %. Es hatten 21,2 % der Patienten Krankheitsstadium 1, 62,1 % Stadium 2 und 16,7 % Stadium 3. Als medikamentöse Vorbehandlung mit Ophthalmika erhielten 36,2 % der Patienten eine antibiotische Therapie mit Fluorchinolonen und 27,5 % eine andere antibiotische Therapie. Ein Anteil von 24,6 % der Patienten erhielt eine Therapie mit antiviralen Arzneimitteln vor Studienbeginn. Als weitere Wirkstoffgruppe wurden Corticosteroide als Vormedikation erfasst. Es wurden 24,6 % der Patienten mit einer Corticosteroid-Einzeltherapie behandelt und eine Kombinationstherapie aus Corticosteroiden und Antiinfektiva erhielten 23,2 % der Patienten.

**Endpunkt: Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR\_12)**

Der primäre Endpunkt der Studie 043/SI war die Rate der klinischen Heilung innerhalb von 12 Monaten (CRR\_12). Diese wurde definiert als Prozentsatz der Patienten, die 30 Tage nach Absetzen aller Studientherapien innerhalb von 12 Monaten nach der Randomisierung geheilt waren. Dabei wurde ein Patient als geheilt eingestuft, wenn das Verschwinden oder das Fehlen aller folgenden klinischen Anzeichen durch eine Spaltlampenuntersuchung 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 Odem, 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.

Da es sich bei Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR® um einen kurativen Therapieansatz handelt, ist der Anteil an Patienten, die unter der Therapie eine Heilung erreichen, ein patientenrelevanter Endpunkt.

Für den ITC wurde die Heilung ohne chirurgischen Eingriff innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn als relevanter Endpunkt analysiert. Nachfolgend sind die Ergebnisse der klinischen Heilungsraten aus dem ITC, aus der Studie 043/SI und dem Compassionate-Use-Programm (CUP) dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ergebnisse der klinischen Heilungsraten - ITC von AKANTIOR® (Studie 043/SI) versus keine amöbizide Behandlung (historische Kontrolle mittels SLR identifiziert) sowie CUP

	<b>Studie 043/SI AKANTIOR®</b>	<b>Historische Kontrolle Fälle ohne amöbizide Behandlung</b>	<b>CUP AKANTIOR®</b>
N	66	56	11 (12 Augen)
Anzahl an geheilten Patienten	56	11	11/12 Augen
Klinische Heilungsrate [95 %-KI <sup>a</sup> ]	84,8 % [73,9 %; 92,5 %]	19,6 % [10,2 %; 32,4 %]	<b>91,7 %</b>
<b>Behandlungseffekt – mittlerer Unterschied [95 %-KI<sup>a</sup>], unbereinigt</b>	<b>65,2 % [49,3 %; 77,5 %]</b>		–
Sensitivitätsanalyse: Klinische Heilungsrate einschl. 30,7 % Studieneffekt [95 %-KI <sup>a</sup> ]	84,8 % [73,9 %; 92,5 %]	50,3 % [36,6 %; 64,1 %]	–
a: Beim 95 %-KI handelt es sich um das binomial exakte 95 %-KI. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Fachinformation AKANTIOR® Tabelle 2, Franch <i>et al.</i> 2024			

Für Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, lag die klinische Heilungsrate bei 84,8 % (95 %-KI [73,9 %; 92,5 %]). Dabei betrug die Zeit bis zur Heilung für diese 84 % der Patienten 125 Tage, entsprechend ca. 4 Monaten. Im Gegensatz dazu betrug die klinische Heilungsrate ohne Operation in der historischen Kontrollgruppe, also für Patienten ohne amöbizide Behandlung, 19,6 % (95 %-KI [10,2 %; 32,4 %]). Im Vergleich zeigt sich ein mittlerer Unterschied, also ein Behandlungseffekt, von 65,2 % (95 %-KI [49,3 %; 77,5 %]) zwischen der Behandlung mit AKANTIOR® und der Behandlung ohne amöbizide Therapie.

Die mediane Zeit bis zur Heilung der Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, lag bei 140 Tagen (95 %-KI [117; 150]). Für den Anteil der geheilten Patienten lag die mediane Zeit bis zur Heilung bei 125 Tagen (n = 56 [84,8 %]).

Aus den Daten, die in der klinischen Praxis im Rahmen des CUP erhoben wurden, lässt sich sogar eine höhere Heilungsrate von 91,7 % ableiten, die in einer medianen Behandlungszeit von 100 Tagen erreicht wurde.

In einer Art Sensitivitätsanalyse wird durch Adjustierung das regulierte Studienumfeld adressiert. Ein Studieneffekt von 30,7 % wurde hierzu bestimmt und zur Heilungsrate hinzugefügt. Grundlage für die Schätzung waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen des Vergleichsarms der Studie 043/SI und den entsprechenden Ergebnissen aus der retrospektiven Kohortenstudie von Papa *et al.* 2020. Die geschätzte Heilungsrate ohne

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

amöbicide Behandlung und ausgeglichen für den Studieneffekt beträgt somit 50,5 % (95 %-KI [36,6 %; 64,1 %]) und unterliegt damit der Behandlung mit AKANTIOR® deutlich. Es zeigt sich ein um einen Studieneffekt bereinigter mittlerer Unterschied von 34,5 % (95 %-KI [16,8 %; 49,8 %]) zwischen den Gruppen.

Insgesamt zeigte sich also bei Behandlung mit AKANTIOR® im Vergleich zu keiner amöbiden Behandlung eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, eine Heilung ohne chirurgischen Eingriff zu erreichen.

Während der Studie 043/SI und auch in der Nachbeobachtungszeit hatte kein Patient einen Krankheitsrückfall. Es kann somit von einer nachhaltigen Heilung der Akanthamöben-Keratitis durch die Therapie mit AKANTIOR® ausgegangen werden.

### Weitere Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie 043/SI umfasste die sekundäre Wirksamkeitsbeurteilung folgende, in Tabelle 1-11 zusammengefasste, patientenrelevante Endpunkte:

Tabelle 1-11: Übersicht und Beschreibung der sekundären patientenrelevanten Endpunkte der Studie 043/SI

Endpunkt	Beschreibung
<b>Best corrected visual acuity (BCVA)</b>	<p>Der BCVA wurde mit Hilfe von Lochblenden mit oder ohne Brille, weichen oder harten Kontaktlinsen bestimmt. Darüber hinaus wird die Refraktion sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen BCVA und Refraktion untersucht.</p> <p>Die Messung wurde zu Baseline (vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation) und bei der Visite zu Studienende durchgeführt.</p> <p>Die Sehfunktion wie beispielsweise die Sehschärfe (gemessen als BCVA) wird vom G-BA als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen.</p>
<b>Hornhautvernarbung, Hornhaut-Ulzera, Grad des Erythems, Grad des Ödems, Papillen, Defekte des Hornhautepithels und Hornhautstromatrübung/-infiltrat (identifiziert durch Spaltlampenuntersuchung)</b>	<p>Die Spaltlampen-Biomikroskopie wird durch den behandelnden Augenarzt mit einem Spaltlampenmikroskop durchgeführt. Hornhautvernarbung, Hornhaut-Ulzera, Papillen und Defekte des Hornhautepithels wurden als vorhanden oder nicht vorhanden erfasst. Der Grad des Erythems sowie der Grad des Ödems wurden als nicht vorhanden, leicht, moderat und schwer eingestuft.</p> <p>Die Untersuchungen wurden bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende durchgeführt.</p> <p>Krankheitssymptome wie beispielsweise Augenrötung, symptomatische Ulzerationen sowie Augenoberflächenerkrankungen werden vom G-BA generell als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen.</p>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Beschreibung
<b>Entzündung der vorderen Augenkammer (identifiziert durch Ophthalmoskopie)</b>	<p>Die Entzündung der vorderen Augenkammer wurde anhand eines 3-stufigen Bewertungsverfahrens beurteilt: als leichte, moderate und schwere Entzündung.</p> <p>Die Messung wurde zu Baseline (vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation) und bei der Visite zu Studienende durchgeführt. Zusätzlich wurde die Messung zu jedem späteren Zeitpunkt bei Patienten durchgeführt, deren Pupillenvergleichstest oder Augeninnendruck abnormal waren.</p> <p>Krankheitssymptome wie Augenoberflächenerkrankungen werden vom G-BA generell als patientenrelevant in dieser Erkrankung angesehen.</p>
<b>EuroQol five-dimension scale visual analog scale (EQ-5D VAS)</b>	<p>Der EQ-5D-Fragebogen ist ein standardisiertes, Instrument zur selbstberichteten Messung des Gesundheitszustands. Der Fragebogen wurde von allen Patienten ausgefüllt. Patienten, die ≤ 15 Jahre alt waren, haben die Jugendversion dieses Fragebogens ausgefüllt.</p> <p>Die Werte des EQ-5D-Fragebogens wurden nach dem Standardverfahren des Fragebogens berechnet.</p> <p>Der Fragebogen wurde bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende ausgefüllt.</p> <p>Beim EQ-5D VAS beantwortet der Patient selbst die Frage nach seinem gegenwärtigen Gesundheitszustand und ist als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen.</p>
<b>Visual Functioning questionnaire 25 (VFQ-25) (im nachfolgenden ist die Subskala Allgemeiner Gesundheitszustand sowie der Summenscore dargestellt)</b>	<p>Der VFQ-25 Fragebogen wird zusätzlich zum EQ-5D-Fragebogen von allen Patienten älter als 18 Jahre ausgefüllt.</p> <p>Die Werte des VFQ-25-Fragebogens wurden nach dem Standardverfahren des Fragebogens berechnet. Dabei steht eine Punktzahl von 100 für die bestmögliche Bewertung und 0 für die schlechtmöglichste Bewertung.</p> <p>Der Fragebogen wurde bei den Studienvisiten an den Tagen 7, 14, 21, 30 und anschließend alle 30 Tage bis zu Heilung, bei den medizinischen Untersuchungen im Follow-up (30 und 90 Tage nach Behandlungsende) sowie bei der Visite zum Studienende ausgefüllt.</p> <p>Die Subskala zur allgemeinen Gesundheit wird der Kategorie Morbidität zugeordnet und der Summenscore der Kategorie Lebensqualität und die selbstberichtete Messung der visusbezogenen Lebensqualität wird als patientenrelevantes Instrument angesehen.</p>
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

In der nachfolgenden Tabelle 1-12 sind die Ergebnisse dieser Endpunkte zusammengefasst dargestellt. Wie bereits oben beschrieben, wird die Studie 043/SI als einarmige Studie angesehen und daher im Folgenden nur der Behandlungsarm der Therapie mit AKANTIOR<sup>®</sup> dargestellt. Dabei wird besonders auf die Veränderung zwischen den jeweiligen Baseline-Werten und den bei der Visite zu Studienende erhobenen Werten eingegangen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ergebnisübersicht der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline <sup>a</sup>	Visite zu Studierende <sup>b</sup>	Veränderung Visite zu Studienende gegenüber Baseline <sup>c</sup>	
<b>Morbidität</b>				
<b>BCVA (N = 64 <sup>d</sup>)</b>				
n	58	56	53	
Fehlend	6	8	11	
MW (SD)	0,473 (0,430)	0,188 (0,399)	-0,293 (0,469)	
Median	0,350	0,000	-0,220	
Q1; Q3	0,150; 0,700	0,000; 0,250	-0,560; 0,000	
Min.; Max.	-0,08; 2,08	-0,18; 1,30	-1,08; 1,15	
p-Wert <sup>e</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Hornhautvernarbung (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	66 (100,0 %)	31 (47,0 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	31 (47,0 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	33 (50,0 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert <sup>f</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		-	
<b>Hornhaut-Ulcera (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	48 (72,7 %)	60 (90,9 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	44 (66,7 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	2 (3,0 %)
Vorhanden, n (%)	18 (27,3 %)	4 (6,1 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	16 (24,2 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	2 (3,0 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert <sup>f</sup>	<b>0,001</b>		-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>AKANTIOR® Endpunkt</b>	<b>Baseline <sup>a</sup></b>	<b>Visite zu Studierende <sup>b</sup></b>	<b>Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline <sup>c</sup></b>	
<b>Grad des Erythems (N = 66)</b>				
Leicht, n (%)	30 (45,5 %)	6 (9,1 %)	Leicht zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
			Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	28 (42,4 %)
Moderat, n (%)	24 (36,4 %)	3 (4,5 %)	Moderat zu leicht, n (%)	3 (4,5 %)
			Moderat zu moderat, n (%)	2 (3,0 %)
			Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	18 (27,3 %)
			Moderat zu schwer, n (%)	0
Nicht vorhanden, n (%)	5 (7,6 %)	55 (83,3 %)	Nicht vorhanden zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Schwer, n (%)	7 (10,6 %)	0	Schwer zu leicht, n (%)	2 (3,0 %)
			Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	5 (7,6 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0%)	
p-Wert <sup>e</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		-	
<b>Grad des Ödems (N = 66)</b>				
Leicht, n (%)	16 (24,2 %)	1 (1,5 %)	Leicht zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
			Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	14 (21,2 %)
Moderat, n (%)	11 (16,7 %)	2 (3,0 %)	Moderat zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	10 (15,2 %)
Nicht vorhanden, n (%)	36 (54,5 %)	61 (92,4 %)	Nicht vorhanden zu moderat, n (%)	1 (1,5 %)
			Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	34 (51,5 %)
Schwer, n (%)	3 (4,5 %)	0	Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	3 (4,5 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert <sup>e</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline <sup>a</sup>	Visite zu Studierende <sup>b</sup>	Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline <sup>c</sup>	
<b>Papillen (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	44 (66,7 %)	55 (83,3 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	39 (59,1 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Vorhanden, n (%)	20 (30,3 %)	9 (13,6 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	15 (22,7 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	4 (6,1 %)
Fehlend, n (%)	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	4 (6,1 %)	
p-Wert <sup>f</sup>	<b>0,0116</b>		-	
<b>Defekte des Hornhautepithels (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	19 (28,8 %)	56 (84,8 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	19 (28,8 %)
Vorhanden, n (%)	47 (71,2 %)	8 (12,1 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	37 (56,1 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	8 (12,1 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert <sup>f</sup>	<b>&lt; 0,0001</b>		-	
<b>Entzündung der vorderen Augenkammer (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	52 (78,8 %)	62 (93,9 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	49 (74,2 %)
			Nicht vorhanden zu leicht, n (%)	1 (1,5 %)
Leicht, n (%)	11 (16,7 %)	1 (1,5 %)	Leicht zu nicht vorhanden, n (%)	10 (15,2 %)
			Leicht zu schwer, n (%)	1 (1,5 %)
Moderat, n (%)	1 (1,5 %)	0	Moderat zu nicht vorhanden, n (%)	1 (1,5 %)
Schwer, n (%)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	Schwer zu nicht vorhanden, n (%)	1 (1,5 %)
Fehlend, n (%)	1 (1,5 %)	2 (3,0 %)	3 (4,5 %)	
p-Wert <sup>e</sup>	<b>0,0221</b>		-	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline <sup>a</sup>	Visite zu Studierende <sup>b</sup>	Veränderung Visite zu Studierende gegenüber Baseline <sup>c</sup>	
<b>Hornhautstromatrübung/-infiltrat (N = 66)</b>				
Nicht vorhanden, n (%)	21 (31,8 %)	34 (51,5 %)	Nicht vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	13 (19,7 %)
			Nicht vorhanden zu vorhanden, n (%)	6 (9,1 %)
Vorhanden, n (%)	45 (68,2 %)	30 (45,5 %)	Vorhanden zu nicht vorhanden, n (%)	21 (31,8 %)
			Vorhanden zu vorhanden, n (%)	24 (36,4 %)
Fehlend, n (%)	0	2 (3,0 %)	2 (3,0 %)	
p-Wert <sup>f</sup>	<b>0,0039</b>		-	
<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 <sup>g</sup> (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>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AKANTIOR® Endpunkt	Baseline <sup>a</sup>	Visite zu Studienende <sup>b</sup>	Veränderung Visite zu Studienende gegenüber Baseline <sup>c</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>VFQ-25 Summenscore <sup>g</sup> (N = 65)</b>			
n	64	60	60
Fehlend	1	5	5
MW (SD)	64,9 (22,3)	88,1 (15,6)	23,5 (19,4)
Median	63,3	93,7	22,1
Q1; Q3	48,7; 84,8	83,7; 97,8	7,9; 37,3
Min.; Max.	15; 97	22; 100	-10; 70
p-Wert <sup>e</sup>	-	-	<b>&lt; 0,0001</b>
<p>a: Baseline ist definiert als die letzte gültige Bewertung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>b: Die Visite zu Studienende ist definiert als: (a) die letzte Follow-up-Visite nach 90 Tagen nach Therapieende, (b) dem Tag der Demaskierung des Prüfpräparats, falls der Patient als Therapieversager gewertet wird, (c) bei Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen, (d) wenn ein Patient nach der Randomisierung 12 Monate lang behandelt wurde (ebenfalls ein Therapieversager).</p> <p>c: Veränderungen werden berichtet, sofern der Wert nicht gleich 0 beträgt.</p> <p>d: Die Patienten 31-04, 31-08 und 31-10 wurden aufgrund von falschen Werten im eCRF nicht mit analysiert.</p> <p>e: Der p-Wert basiert auf einem gepaarten T-Test, bei dem der Baselinewert mit dem Wert am Ende der Studie verglichen wird.</p> <p>f: p-Wert aus McNemar-Test für den Unterschied zum Baselinewert innerhalb der Behandlungsgruppe.</p> <p>g: Eine Punktzahl von 100 steht für die bestmögliche Bewertung und 0 für die schlechtmöglichste.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabellen 14.2.3.2, 14.2.4.10, 14.2.4.4, 14.2.4.2.2, 14.2.4.2.4, 14.2.4.2.8, 14.2.4.2, 14.2.4.4.2, 14.2.5.2, 14.2.6.2, 14.2.6.1</p>			

In der Studie 043/SI zeigt die Therapie mit AKANTIOR® eine gute Wirksamkeit gegen Akanthamöben-Keratitis. Für 47 % der Patienten konnte eine Vernarbung der Hornhaut als Folge der Akanthamöben-Keratitis verhindert werden. In allen weiteren dargestellten Endpunkten zeigt sich, dass sich durch die Behandlung mit AKANTIOR® die mit der Erkrankung einhergehenden Symptome bei der Visite zu Studienende im Vergleich zu Baseline signifikant verbessert haben. So hat sich die Sehschärfe, gemessen als best corrected visual acuity (BCVA), zu Studienende bei den Patienten deutlich verbessert. Dieses spiegelt sich auch in den Ergebnissen des Visual Functioning questionnaire 25 (VFQ-25) wider: Die Patienten berichten zu Studienende von einer signifikant geringeren alltagsrelevanten Sehbeeinträchtigung als zu Baseline. Auch die durch die Akanthamöben-Keratitis hervorgerufenen Verletzungen des Auges und der Hornhaut (gemessen als Hornhaut-Ulcera, Erythem, Ödem, Papillen, Defekte des Hornhautepithels, Entzündung der vorderen Augenkammer und Hornhautstromatrübung/-infiltrat) haben sich zu Studienende signifikant verbessert. Bestätigt wird diese Verbesserung auch durch die Ergebnisse des EuroQol five-dimension scale visual analog scale (EQ-5D VAS) sowie durch die Ergebnisse der Subskala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ des VFQ-25. Auch hier zeigen sich signifikante

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserungen des patientenberichteten Gesundheitszustandes zu Studienende im Vergleich zu Baseline.

## Sicherheit

Für die Auswertung der Sicherheit wurde die Safety-Population herangezogen. In der Safety-Population sind alle Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

In der Studie 043/SI wurden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und UE nach Schweregrad erfasst. Die UE wurden im electronic Case Report Form (eCRF) dokumentiert und die Daten nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) nach der aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 20.0 – 24.0) erfasst und codiert. Der Zeitraum für die Aufzeichnung von UE, einschließlich SUE, beginnt unmittelbar nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten und endet mit Visite zu Studienende.

Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten definiert, wobei das Ereignis nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung oder Anwendung steht musste. Dazu gehören neben klinisch signifikanten Anzeichen und Symptomen auch abnormale Testergebnisse sowie durch Überdosierung, Wechselwirkungen, Missbrauch und Fehlgebrauch aufgetretene Symptome. Zur Einstufung als SUE musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Das Ereignis führt zum Tod,
- ist lebensbedrohlich (d. h. es besteht unmittelbare Lebensgefahr),
- erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts,
- führt zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität oder
- es tritt bei einem Nachkommen eines Patienten eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler auf.

Für die Einstufung der UE nach Schweregrad wurde die Einteilung „leicht“ (Grad 1), „moderat“ (Grad 2) und „schwer“ ( $\geq$  Grad 3) verwendet. Die Schweregrade wurden wie nachfolgend beschrieben definiert:

- Leicht (Grad 1): Asymptomatische oder leichte Symptome, die die normale Tätigkeit des Patienten nicht beeinträchtigen. Nur klinische oder diagnostische Beobachtungen, keine Intervention angezeigt.
- Moderat (Grad 2): Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt, eingeschränkte Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Schwer (Grad 3): Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Krankenhausaufenthalt oder dessen Verlängerung angezeigt, Behinderung, Einschränkung der Selbstversorgung, Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten.
- Lebensbedrohlich (Grad 4)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Tod (Grad 5)

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sicherheit ist in Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 dargestellt.

Tabelle 1-13: Ergebnisübersicht der Sicherheitsdaten der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population)

Endpunkt <sup>a</sup> , n (%)	AKANTIOR® N = 69
SOC	
PT	
<b>Unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad)</b>	
Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtrate)	31 (44,9 %)
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten</b>	
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>23 (33,3 %)</b>
Augenschmerzen	9 (13,0 %)
Okuläre Hyperämie	8 (11,6 %)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (13,0 %)</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	
Anzahl an Patienten mit SUE (Gesamtrate)	0
<b>Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad</b>	
Anzahl an Patienten mit leichten UE (Gesamtrate)	24 (34,8 %)
Anzahl an Patienten mit moderaten UE (Gesamtrate)	12 (17,4 %)
Anzahl an Patienten mit schweren UE (Gesamtrate)	4 (5,8 %)
<b>Leichte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten</b>	
<b>Augenerkrankung</b>	<b>16 (23,2 %)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>7 (10,1 %)</b>
<b>Moderate unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten</b>	
<b>Augenerkrankung</b>	<b>12 (17,4 %)</b>
a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 20.0 - 24.0 codiert. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabellen 14.3.3.2, 14.3.3.3, 14.3.3.4	

Insgesamt ist die Behandlung mit AKANTIOR® sicher und gut verträglich. In der Studie 043/SI erlitten 44,9 % der Patienten, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, ein UE. Am häufigsten wurden Augenerkrankungen (33,3 %), darunter am meisten Augenschmerzen (13,0 %) und okuläre Hyperämie (11,6 %), sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (13,0 %) berichtet. Ein Großteil der gemeldeten UE waren leichte UE (34,8 %) oder moderate UE (17,4 %). Bei 5,8 % der Patienten traten schwere UE auf. Es traten keine SUE in der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 043/SI auf. Dabei ist anzumerken, dass es große Überschneidungen zwischen den in der Studie 043/SI berichteten unerwünschten Ereignissen und den schweren Krankheitssymptomen, die generell mit einer Infektion der Hornhaut durch Akanthamoeben einhergehen, gibt.

Tabelle 1-14: Ergebnisübersicht der Therapieabbrüche aufgrund von UE der Studie 043/SI mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy-Population)

Endpunkt <sup>a</sup> , n (%)	AKANTIOR® N = 66
<b>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch (Gesamtrate)	9 (13,6 %)
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)	7 (77,8 %)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: Clinical Study Report ODAK Phase 3 (043/SI) Tabelle 14.1.1.4	

Insgesamt brachen 9 Patienten (13,6 %) die Therapie mit AKANTIOR® ab, davon 7 Patienten (77,8 %) aufgrund von UE. Das Sicherheitsprofil von AKANTIOR® zur okulären Anwendung zeigt angesichts der verheerenden Krankheit, die behandelt wird, eine gute Verträglichkeit.

### Gesamtfazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

AKANTIOR® ist das erste in der Europäischen Union (EU) zugelassene Arzneimittel für die Indikation der Akanthamöben-Keratitis und hat gemäß der Verordnung Nr. 141/2000 der Europäischen Kommission den Orphan-Drug-Status (EU/3/07/498) erhalten.

Die Akanthamöben-Keratitis ist eine ultra-seltene, schwerwiegende, schmerzhafte und die Sehfähigkeit bedrohende Infektion der Hornhaut, die durch die parasitäre Akanthamöbe verursacht wird. Die Akanthamöbe ist in der Umwelt allgegenwärtig, ihr Eindringen in die menschliche Hornhaut und die daraus resultierende Akanthamöben-Keratitis stellt jedoch einen okulären Notfall dar. Bei der Infektion migrieren im Laufe der Erkrankung die Akanthamöben in immer tiefere Schichten des Augengewebes und lösen dabei eine Vielzahl an inflammatorischen Erkrankungen aus. Mit steigendem Schweregrad können diese Entzündungen wachsende und nachhaltige Schäden am Auge, insbesondere den Verlust des Sehvermögens und Erblindung, verursachen. Die Akanthamöben-Keratitis ist mit starken Augenschmerzen und progressivem Sehverlust verbunden und kann je nach Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken. Dementsprechend ist eine schnelle Diagnose und effektive Therapie zentral, um die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten.

Eine Therapie der Akanthamöben-Keratitis ist in den meisten Fällen sehr langwierig und belastend für die Patienten. Dies ist darauf begründet, dass es derzeit weder in EU oder in anderen vergleichbaren Regionen der Welt, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika zugelassene Therapeutika zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, noch aktuelle medizinische Leitlinien mit hohem Evidenzgrad gibt. Während die deutsche Leitlinie auf wenig belastbaren empirischen Empfehlungen basiert, gibt es im europäischen und globalen Raum nur vereinzelte Empfehlungen, die Ärzte bei der Wahl der Therapie unterstützen.

Für Patienten mit der ultra-selten auftretenden Akanthamöben-Keratitis ist AKANTIOR® das erste und einzige wirksame, sichere sowie einfach und schnell verfügbare, zugelassene Fertigarzneimittel ein entscheidender Gewinn für die ohnehin schmerzhafte Erkrankung und langwierige Behandlung und bietet eine Perspektive zur Heilung ohne Notwendigkeit einer Keratoplastik. In der ersten prospektiv durchgeführten Interventionsstudie 043/SI wird bei Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR®-Augentropfen eine klinische Heilungsrate von 84,8 % erreicht. Eine Heilungsrate in diesem Ausmaß gehört nicht nur zu den höchsten, über die jemals berichtet wurde, sondern ist auch die höchste, die in einer prospektiven Datenerhebung vergleichbarer Größenordnung berichtet wurde; alle anderen vergleichbaren Berichte mit höheren medizinischen Heilungsraten stammen aus kleinen retrospektiven Studien (weniger als 30 Patienten). Für Patienten ohne amöbizide Behandlung liegt die Heilungsrate in der historischen Kontrollgruppe nur bei 19,6 %.

Zusammenfassend lässt sich aus den klinischen Ergebnissen der Studie 043/SI sowie im Vergleich mit historischen Kontrolldaten von Patienten, die keine amöbizide Behandlung erhielten, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

AKANTIOR® wird zur Behandlung von Akanthamöben-Keratitis angewendet. Die Akanthamöben-Keratitis ist eine ultra-seltene akute Infektion der Hornhaut (Keratitis), die durch die parasitäre Akanthamöbe verursacht wird. Die Akanthamöbe ist in der Umwelt allgegenwärtig. Ihr Eindringen in die menschliche Hornhaut passiert sehr selten, jedoch stellt die daraus resultierende Akanthamöben-Keratitis einen okulären Notfall dar. Die Erkrankung tritt ohne Vorwarnung bei ansonsten gesunden Personen jeden Alters auf, wobei die falsche Handhabung von Kontaktlinsen, aber auch vorausgegangene Verletzungen der Hornhaut Risikofaktoren sind. Die Akanthamöben-Keratitis ist mit starken Augenschmerzen, Lichtempfindlichkeit und progressivem Sehverlust durch die Invasion der Akanthamöben und darauffolgende Erosion und Einschmelzen der Hornhaut verbunden und kann je nach Therapieerfolg die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken. Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung der Therapie ist essentiell für die erfolgreiche Behandlung der Akanthamöben-Keratitis und für die Aufrechterhaltung des Sehvermögens, da verlängerte Diagnosephasen zu schlechteren Prognosen führen.

Bleibt die Infektion unbehandelt, erholen sich nur etwa 20 % der Patienten davon vollständig und nur 2 % der unbehandelten Patienten behalten eine gute Sehkraft. Demgegenüber stehen knapp 68 % der unbehandelten Patienten, die eine therapeutische Hornhauttransplantation (Keratoplastik) benötigen, und etwa 7 % der Patienten, die ihr Auge aufgrund der unbehandelten Akanthamöben-Keratitis verlieren.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Therapie der Akanthamöben-Keratitis ist in den meisten Fällen sehr langwierig und belastend für die Patienten. Dies ist darauf begründet, dass es derzeit weder in der EU oder in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anderen vergleichbaren Regionen der Welt, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika, zugelassene Therapeutika zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, noch aktuelle medizinische Leitlinien mit hohem Evidenzgrad gibt

Die verwendeten Produkte für bisherige Behandlungsversuche sind weder zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis zugelassen noch gibt es prospektive Studien, die ihre Wirksamkeit oder Sicherheit in dieser Indikation belegen. Ein Großteil von ihnen, wie z. B. Polihexanid, Dibromopropamidin, und Chlorhexidin, muss per Einzelimport beschafft oder als Rezepturarzneimittel in einer Apotheke patientenindividuell hergestellt werden. Diese zeitintensive Beschaffung oder rezepturmäßige Herstellung führt zu einem verzögerten Behandlungsbeginn der Patienten, obwohl eine frühzeitige Behandlung für die Erhaltung der Sehkraft entscheidend ist.

Neben den medikamentösen bisherigen Behandlungsversuchen sind auch chirurgische Therapien wie eine Epithel- (Kornea-) Abrasion, Kryotherapie, perforierender Keratoplastik und eine Amnionmembran-Transplantation für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis möglich. Da chirurgische Eingriffe jedoch immer mit Risiken und Belastungen für die Patienten verbunden sind, sind diese Behandlungsoptionen ausschließlich als Mittel nachrangig von den pharmakologischen Behandlungsoptionen zu betrachten. Erst die Nichtverfügbarkeit und das häufige Versagen der bisherigen pharmakologischen Behandlungsoptionen führen dazu, dass die operativen Eingriffe zurzeit als alternativlose Behandlungsoption betrachtet werden.

Ohne AKANTIOR® gibt es zurzeit keine zugelassene Therapie für Akanthamöben-Keratitis. Alternativ angewendete Substanzen bisheriger Behandlungsversuche sind erst mit starken Verzögerungen verfügbar, werden in einer großen Vielfalt an für die betroffenen Patienten sehr belastenden Therapieschemata angewendet und erfordern wochenlange Hospitalisierung der Patienten. Weiterhin sind sie häufig nicht ausreichend wirksam, sodass etwa 40 % der Patienten ein Therapieversagen erleben und etwa 25 % der Patienten, je nach Schweregrad der Erkrankungen sogar bis zu 70 % der Patienten, einen starken Sehverlust erleiden. Es besteht daher ein dringender Bedarf nach einer für Akanthamöben-Keratitis zugelassenen Therapie, die mit einem tolerablen Behandlungsschema verlässlich wirksam ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	5 – 211 Patienten pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis	Nicht quantifizierbar	5 – 211 Patienten pro Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	Patientenindividuell unterschiedlich
Beispielhafte Berechnung gemäß Modul 4		
Intensive 19-tägige Behandlungsphase		
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	48.734,06 €
Folgebehandlung		
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	110.719,40 €
Gesamtkosten		
A	Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren	164.272,10 € <sup>1</sup>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>1</sup> Durch die verfügbaren Packungsgrößen ergeben sich Gesamtkosten basierend auf einem Verbrauch von 5 Packungen mit jeweils 120 Einzeldosisbehältnissen Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

AKANTIOR<sup>®</sup> soll von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Akanthamöben-Keratitis verschrieben werden.

#### Dosierung

AKANTIOR<sup>®</sup> soll so früh wie möglich im Verlauf einer Akanthamöben-Infektion eingesetzt werden.

#### *Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren*

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tropfen AKANTIOR<sup>®</sup> in das betroffene Auge nach dem folgenden Schema:

Intensive 19-tägige Behandlungsphase:

- 16-mal pro Tag in 1-stündigen Abständen, nur tagsüber, über fünf Tage
- 8-mal pro Tag in 2-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere sieben Tage
- 6-mal pro Tag in 3-stündigen Abständen, nur tagsüber, über weitere sieben Tage

Folgebehandlung:

- 4-mal pro Tag in 4-stündigen Abständen bis zur Heilung (d. h. Hornhautheilung, keine Hornhautentzündung oder keine Anzeichen einer Infektion) und nicht länger als 12 Monate.

#### *Wiederaufnahme der Intensivbehandlung*

Die 19-tägige intensive Behandlungsphase kann erneut aufgenommen werden, wenn es während der Folgebehandlung zu einer Verschlechterung (oder Exazerbation) der Augenentzündung kommt und die Akanthamöben-Kultur negativ ist. Die Behandlung mit AKANTIOR<sup>®</sup> muss abgebrochen werden, wenn eine Verschlechterung mit einer positiven Kultur einhergeht.

### *Abbruch der Behandlung*

AKANTIOR® soll bei Patienten, bei denen innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Heilung erzielt wird, abgesetzt werden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AKANTIOR® bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### ***Art der Anwendung***

Anwendung am Auge.

Nur zum Einmalgebrauch.

Der Inhalt des Einzeldosisbehältnisses ist unmittelbar nach dem Öffnen zu verwenden.

#### *Patienten sind anzuweisen:*

- Den Kontakt von der Spitze des Einzeldosisbehältnisses mit Auge und Augenlidern zu vermeiden.
- Die Lösung unmittelbar nach Öffnen des Einzeldosisbehältnisses zu verwenden und anschließend zu entsorgen.
- AKANTIOR® frühestens 5 Minuten nach Anwendung anderer Ophthalmika zu verwenden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten, die aufgrund einer fortgeschrittenen Akanthamöben-Keratitis dringend eine Augenoperation benötigen.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

AKANTIOR® kann leichte bis mittelschwere Augenbeschwerden (z. B. Augenschmerzen) und Augenrötung verursachen.

Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er sich im Falle von Bedenken oder einer schweren Augenreaktion an den Arzt wenden soll.

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendung von AKANTIOR® bei Patienten mit Immundefizienz oder bei Patienten, die eine systemische immunsuppressive Therapie benötigen, vor.

***Sonstige Bestandteile***

AKANTIOR® enthält Phosphate. Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Lokale Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können nicht ausgeschlossen werden.

Wenn mehr als ein topisches Ophthalmikum verwendet wird, muss AKANTIOR® mit einem Abstand von mindestens 5 Minuten nach der letzten Anwendung verabreicht werden.

Da die systemische Resorption von Polihexanid nach Anwendung von AKANTIOR® vernachlässigbar oder nicht nachweisbar ist, sind keine Wechselwirkungen mit systemischen Arzneimitteln zu erwarten.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von AKANTIOR® bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit oraler Anwendung ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von AKANTIOR® während der Schwangerschaft vermieden werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob AKANTIOR® in die Muttermilch übergeht.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit AKANTIOR® verzichtet werden soll / die Behandlung mit AKANTIOR® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von AKANTIOR® auf die menschliche Fertilität vor.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

AKANTIOR® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu vorübergehendem verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen führen kann, die voraussichtlich einige Minuten nach der Anwendung andauern

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Bei verschwommenem Sehen unter der Anwendung muss der Patient warten, bis die Sicht wieder klar ist, bevor er ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen darf.

## Nebenwirkungen

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Augenschmerzen (13,0 %) und okuläre Hyperämie (11,6 %).

Die schwerwiegendsten sind Hornhautperforation (1,4 %), erforderliche Hornhauttransplantation (1,4 %) und Sehverschlechterung (1,4 %), welche ebenfalls zum natürlichen Verlauf der Krankheit gehören.

### *Tabellarische Liste der Nebenwirkungen*

Die nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei Patienten beobachtet, die mit AKANTIOR® behandelt wurden, wobei die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Arzneimittel besteht.

Die Nebenwirkungen werden gemäß der Systemorganklassifikation nach MedDRA (SOC und Preferred Term Level) in Tabelle 1-19 dargestellt.

Sie sind klassifiziert nach folgender Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1-19: In Studie 043/SI beobachtete Nebenwirkungen

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis Augeninfektion
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augenschmerzen Okuläre Hyperämie
	Häufig	Hornhautperforation Sehverschlechterung Ulzerative Keratitis Defekte des Hornhautepithels Hornhautinfiltrate Keratitis punctata Tränen Bindehauthyperämie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Augenentzündung Augenreizung Photophobie Bindehautpapillen Augenjucken Augenfluss Schwellung des Auges Fremdkörpergefühl Augenbeschwerden Trockenes Auge
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Zustand verschlimmert Schmerz an der Applikationsstelle Beschwerden an der Applikationsstelle Produktunverträglichkeit Pruritus an der Applikationsstelle
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Persistierender Epitheldefekt Toxizität gegenüber verschiedenen Wirkstoffen
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Häufig	Hornhauttransplantation erforderlich
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

**Bei phosphathaltigen Augentropfen gemeldete Nebenwirkungen**

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

**Überdosierung**

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung beim Menschen vor; eine Überdosierung nach Anwendung am Auge ist unwahrscheinlich.

Wenn eine Überdosierung auftritt, soll eine symptomatische und supportive Behandlung erfolgen.