

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

0,8 mg/ml Polihexanid (AKANTIOR®)

SIFI S.p.A.

Modul 3 A

*Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei
Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	7
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	57
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	62
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Identifizierte Literatur zur Epidemiologie der Akanthamöben-Keratitis	26
Tabelle 3-2: Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-3: Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis innerhalb der nächsten 5 Jahre in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	52
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	53
Tabelle 3-14: In Studie 043/SI beobachtete Nebenwirkungen.....	60
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Sukzessives Vordringen der Akanthamöbe in die Hornhaut.....	11
Abbildung 3-2: Der Verlauf der Akanthamöben-Keratitis im dreistufigen Schema.	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(r)DNA	[Ribosomal] Deoxyribonucleic Acid ([ribosomale] Desoxyribonukleinsäure)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
IU	International Unit
IVCM	<i>In Vivo</i> Confocal Microscopy (<i>in vivo</i> konfokale Mikroskopie)
OP	Operation
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PHMB	Polihexanid
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Classes (Systemorganklasse)
UK	United Kingdom
UV-A	Ultraviolett-A
VFQ 25	Visual Function Questionnaire 25 Items (Fragebogen zur visuellen Funktion 25 Items)
ZVA	Zentralverband der Augenoptiker und Optometristen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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

AKANTIOR® (0,8 mg/ml Polihexanid) wird angewendet zur Behandlung von Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren [1].

Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) hat für AKANTIOR® den Orphan-Drug-Status im Jahr 2008 erstmalig anerkannt und diesen im Zuge des Zulassungsverfahrens am 31.05.2024 bestätigt [2; 3].

Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht erforderlich.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 25.05.2022 stattgefunden (Vorgangsnummer 2022-B-057) [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT gemäß gesetzlichen Bestimmungen nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Grundlage der Informationen ist das SGB V sowie die Verfahrensordnung des G-BA. Angaben zum Status des zu bewertenden Arzneimittels wurden den jeweils referenzierten Dokumenten der European Medicines Agency (EMA) entnommen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Verfahrensordnung des G-BA, Dokumente zum Orphan Drug Status, sowie das Beratungsprotokoll mit dem G-BA, als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR® - Stand: 08/2024.
2. European Medicines Agency (EMA) 2008. Public Summary of Orphan Designation of Polihexanide for the treatment of Acanthamoeba Keratitis.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products 2024. Orphan Maintenance Assessment Report - Akantior (polihexanide) - Treatment of Acanthamoeba keratitis - EU/3/07/498.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-057 - Polihexanid zur Behandlung der Akanthamöbenkeratitis.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 Akanthamöben-Keratitis ist mit starken Augenschmerzen 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. Dementsprechend ist eine schnelle Diagnose und effektive Therapie zentral, um die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten.

Trotz der gravierenden Folgen der Akanthamöben-Keratitis gibt es zurzeit nur sehr veraltete, nie überarbeitete und lückenhafte medizinische Leitlinien ohne methodische Beschreibung der Evidenzgenerierung. Die deutsche Leitlinie aus dem Jahre 2011 basiert auf empirischen Empfehlungen und ist wenig belastbar, während auch im europäischen und globalen Raum nur vereinzelte praktische Vorschläge bezüglich der Diagnose und Therapie der Akanthamöben-Keratitis zu finden sind [1-4].

Ätiologie/Pathophysiologie

Akanthamöben sind ubiquitär vorkommende Amöben, die sowohl im Boden und in süß- und salzhaltigen Gewässern als auch in Schwimmbädern, Leitungswasser und Klimaanlage vorkommen. Sie werden nach morphologischen Kriterien und basierend auf 12 verschiedenen ribosomalen Desoxyribonukleinsäure (ribosomal deoxyribonucleic acid, rDNA)-Sequenz-Typen klassifiziert [5]. Von diesen konnten bisher aber nur ausgewählte Akanthamöben-Spezies bei Patienten mit Akanthamöben-Keratitis nachgewiesen werden [2; 6; 7].

Akanthamöben existieren in zwei Formen: die vegetative Form (Trophozoiten) und eine ruhende Dauerform (Zyste). Die Trophozoiten sind mobil, ernähren sich von Bakterien, Algen und Hefen und können im Menschen Infektionen hervorrufen. Unvorteilhafte Umgebungen überdauern Akanthamöben in Form ihrer Zyste. Diese haben eine Doppelwand und sind äußerst resistent gegen Eradikationsmethoden wie z. B. Einfrieren, Erhitzen, Bestrahlen aber auch gegen antimikrobielle Substanzen, die aktuell in der supportiven medizinischen Versorgung der

Akanthamöben-Keratitis verwendet werden [8-11]. Sie bilden ein Reservoir und können dort über längere Zeit bestehen, bis die Umgebungsbedingungen für die Amöbe wieder vorteilhaft werden und sich Trophozoiten aus den Zysten transformieren können [12].

Aufgrund ihrer allgegenwärtigen Präsenz haben Menschen häufig Kontakt mit den Amöben, ohne daran zu erkranken, sodass die Amöben bei gesunden Menschen sogar in der Nasen- und Rachenschleimhaut nachgewiesen werden können [13-15]. In ultra-seltenen Fällen kann die Amöbe bei Berührung des Auges mit kontaminierter Umgebung, wie Wasser oder Staub, in das Auge eindringen und die Akanthamöben-Keratitis auslösen. Die Akanthamöben-Keratitis tritt ohne Vorwarnung bei ansonsten gesunden Personen auf und kann Menschen jeden Alters betreffen. Die meisten Menschen, die an der Infektion erkranken, sind jung oder mittleren Alters und ansonsten gesund [16]. Gleichzeitig haben insbesondere Menschen mit vorausgegangen Verletzungen der Hornhaut, Operationen (OPs) am Auge oder anderen Erkrankungen der Hornhautoberfläche ein großes Infektionsrisiko [17-20].

Eine weit verbreitete Ursache für unbemerkte Mikro-Verletzungen der Hornhaut ist in westlichen Ländern die falsche Handhabung von Kontaktlinsen [21]. Zudem sind kontaminierte Kontaktlinsen und fehlerhafte Verwendung von Linsenflüssigkeit oft ein Übertragungsvektor der Akanthamöben, nachdem sie durch Wasser mit dem Erreger in Kontakt gekommen sind. Dies führt dazu, dass 83 – 95 % der Patienten mit Akanthamöben-Keratitis Kontaktlinsenträger sind. Dabei stellen weiche Kontaktlinsen ein größeres Risiko dar als harte Kontaktlinsen. Infektionen treten jedoch auch bei Anwendung von Einweglinsen auf [16; 22-25]. Das Tragen der Kontaktlinsen während des Badens, das Reinigen der Kontaktlinsen oder deren Behältnis mit Leitungswasser und der Gebrauch der Kontaktlinse über die empfohlene Dauer hinaus erhöhen das Infektionsrisiko weiter. Der hygienische Einsatz von Reinigungslösung für Kontaktlinsen ist ein wichtiger Faktor zur Prävention der Infektion, wobei jedoch nur Wasserstoffperoxid enthaltende Reinigungslösungen alle Akanthamöben-Spezies abtöten können [24; 26-28].

Trotz des hohen Anteils an Kontaktlinsenträgern unter Patienten mit Akanthamöben-Keratitis gibt es Hinweise, dass neben der falschen Handhabung von Kontaktlinsen auch viele weitere Faktoren das Erkrankungsrisiko steigern. So implizieren Studien, dass die Akanthamöben die Immunabwehr im Auge und dass Menschen mit einer niedrigen anti-Akanthamöben IgA-Konzentration in der Tränenflüssigkeit auch ein höheres Risiko für die Erkrankung mit Akanthamöben-Keratitis haben [15; 29]. Die anatomische Auswärtsdrehung des Augenlids, Lidrandentzündungen sowie eine hohe Wasserhärte in der häuslichen Wasserversorgung wurden als weitere Risikofaktoren identifiziert [30; 31]. Zuletzt wurden auch die Einnahme von Corticosteroiden, topische Anwendung von Anästhetika, Co-Infektionen, systemische Erkrankungen und Kosmetika als Risikofaktoren genannt [32].

Die Akanthamöben-Keratitis ist eine Erkrankung, deren Infektionsrate im Sommer am höchsten ist [33-35]. Es wurde gezeigt, dass die Konzentration von Akanthamöben in warmem Wasser besonders hoch ist und auch die Verwandlung von Zysten in aktive Trophozoiten ist in warmen Temperaturen am effektivsten [36-38]. Außerdem reisen viele Menschen im Sommer in warme

Regionen, es werden vermehrt Kontaktlinsen getragen sowie häufiger Freizeitaktivitäten im Wasser nachgegangen, was zusammen zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt.

Nachdem die Akanthamöben in das Auge eingedrungen sind, hilft ihnen die Expression des Mannose-bindenden Proteins bei der Adhäsion an die Hornhaut (Abbildung 3-1, Schritt 1) [39]. Die Hornhaut des Auges besteht (von außen nach innen) aus einer Epithelschicht, der Bowman-Membran, dem Stroma, der Descemet-Membran und einer Endothelzellschicht. Das Stroma bildet dabei die größte Schicht und enthält neben Bindegewebe, vor allem extrazellulärer Matrix, Keratozyten und Nervenfasern. Nach der Adhäsion an die Hornhaut greifen die Akanthamöben mittels Expression verschiedener Proteinasen, das Gewebe des Auges an, indem sie zytotoxische Effekte auf die Epithelzellen und Keratozyten auslösen (Abbildung 3-1, Schritt 2). Das Abtöten der Wirtszellen führt zum Abbau der Bowman-Membran (Abbildung 3-1, Schritt 3) und anschließend der darunter liegenden Stromamatrix, sodass die Amöbe sukzessiv in tiefere Schichten der Hornhaut eindringen kann (Abbildung 3-1, Schritt 4-6) [39-42].

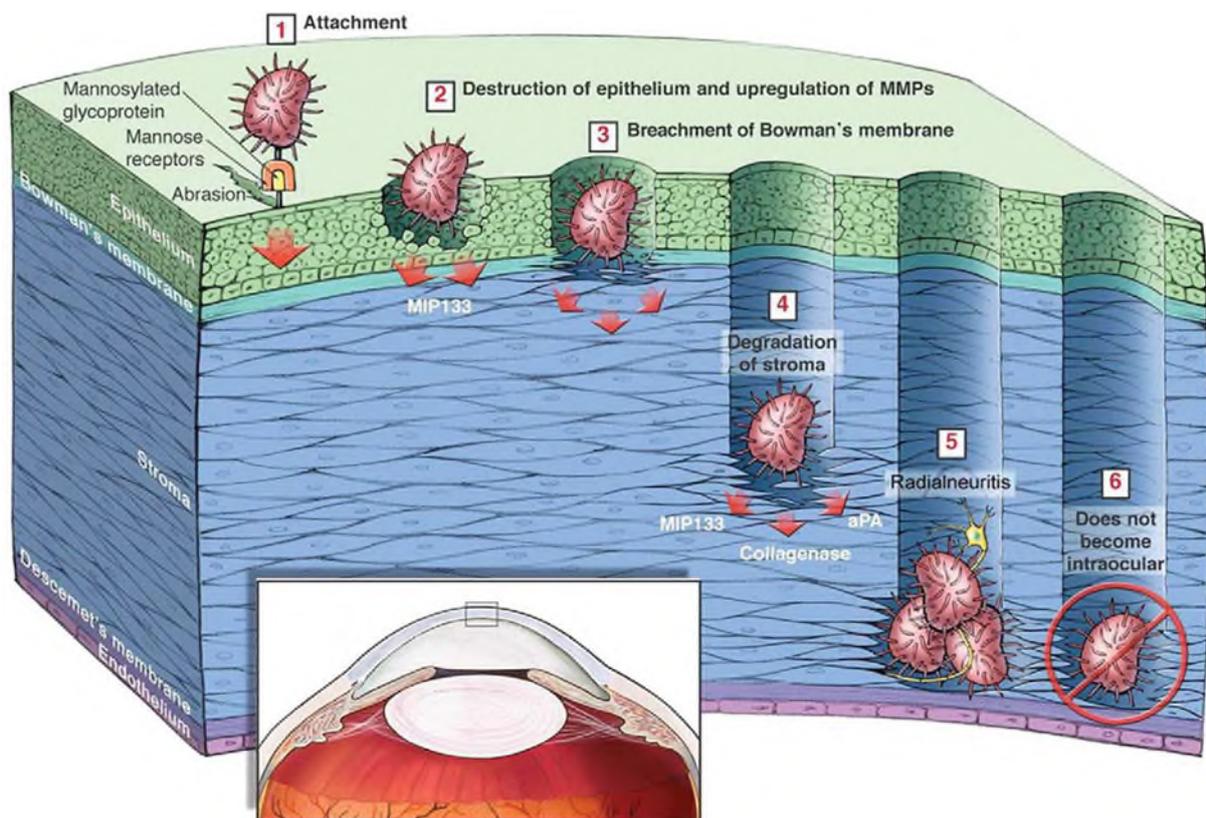


Abbildung 3-1: Sukzessives Vordringen der Akanthamöbe in die Hornhaut.

MMP: Matrix-Metalloproteasen; MIP133: mannoseinduced protein (MIP)133; aPA: Acanthamoeba plasminogen activator

Quelle: Clarke *et al.*, 2006 [40]

Insgesamt kommt der Mensch regelmäßig mit der ubiquitär vorkommenden Akanthamöbe in Kontakt, ihr Eindringen in die menschliche Hornhaut passiert hingegen sehr selten. Die Amöbe kann insbesondere durch Verletzungen der Hornhaut in das Auge eindringen, sukzessiv das Gewebe des Auges mittels Expression verschiedener Proteinasen angreifen und in immer tiefere Schichten der Hornhaut vordringen. Obwohl sehr selten, stellt die daraus resultierende Akanthamöben-Keratitis einen okulären Notfall dar. Trotz dessen gibt es zurzeit nur sehr veraltete, nie überarbeitete und lückenhafte medizinische Leitlinien, die nicht auf kontrolliert generierter Evidenz, sondern auf empirischen Empfehlungen basieren und somit wenig belastbar sind.

Klinische Aspekte

Verlauf der Erkrankung

Da die Akanthamöben-Keratitis eine „Ultra-Orphan Disease“ ist, ist die individuelle Behandlungserfahrung der Ärzte gering und die Infektion ist kein zentraler Inhalt fachlichen Austausches. Auch die bestehenden Empfehlungen für Behandlungsversuche sind veraltet und wurden nie basierend auf neuer Forschung und Studien aktualisiert [1; 2]. Damit einhergehend gibt es historisch unterschiedliche Definitionen und Skalen zur Einteilung der Krankheitsstadien, die bis heute parallel verwendet werden. Demgegenüber steht ein schwankender Krankheitsverlauf in Bezug auf die Verschlechterung der Symptome, vorwiegend der Schmerzen im Auge [43].

Der Verlauf der Akanthamöben-Keratitis kann, wie im folgenden Abschnitt beschrieben, anhand der klinischen Befunde in ein dreistufiges Schema eingeteilt werden [44; 45]. Alternativ werden in der klinischen Praxis jedoch verschiedene andere Skalen verwendet, wie zum Beispiel eine fünfteilige Skala von Tu *et al.* [46]. Die Infektion tritt in den meisten Fällen einseitig auf, bei 4,7 bis 11 % der Patienten wird hingegen die Infektion beider Augen beobachtet [47-49].

Im ersten Stadium innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infektion, der Epitheliitis, führt der Angriff der Hornhaut-Epithelzellen durch die invadierenden Akanthamöben bei etwa 50 % der Patienten zu Epithelveränderungen wie Epithelunruhe, epitheliale Trübungen, epitheliale Mikroerosionen oder Mikrozysten (Stadium 1: Hornhaut-Epitheliopathie, Abbildung 3-2 A). Diese ersten Symptome werden auch als pseudodendritiforme Epitheliopathie zusammengefasst [23; 28; 42; 50; 51]. Anschließend wandern die Trophoziten zur weiteren Nahrungssuche tiefer in das Augengewebe, migrieren vermutlich entlang der stromalen Hornhautnerven und bilden meist radiär angeordnete perineurale Infiltrate [50; 52]. Der Körper der infizierten Patienten reagiert mit einer Immunantwort und löst verschiedene Entzündungsprozesse im Auge aus. Zum einen rekrutiert die Beschädigung des Epithels Leukozyten und es bilden sich Infiltrate aus polymorphkernigen Leukozyten, Antigen-Antikörper-Komplexen und Komplement. Diese können sich zunächst als zentrale oder parazentrale multifokale Infiltrate sowie als Entzündung des nervenumgebenden Bindegewebes (Perineuritis des Stromas) ausprägen (Stadium 2: Epitheliitis mit radialer Neuritis) und im Verlauf der Erkrankung zu starken Schmerzen und zum Verlust von Nervenfasern führen [23; 53; 54].

Die Entzündung dringt immer tiefer in das Stroma der Hornhaut (Stadium 2: Vorhandensein von ≥ 1 Hornhautepitheldefekten, perineuralen Infiltraten oder Stromainfiltraten zusätzlich zu den Befunden des Stadiums 1, Abbildung 3-2 B und C), was zur Einschmelzung und Perforationen des Hornhaustromas führen kann [51]. Zuletzt treten im späten Stadium charakteristische Ringinfiltrate im Stroma auf (Stadium 3: Hornhauringinfiltrat und ≥ 1 Merkmale von Stadium 2, Abbildung 3-2 D) [23; 53; 54]. Im fortgeschrittenen Verlauf der Erkrankung kann überdies die Vermehrung und Migration der Akanthamoeben zu Verklebungen der Hornhaut mit der dahinter liegenden Regenbogenhaut (breitbasige periphere vordere Synechien) führen, wohingegen die Immunabwehr eine sterile Entzündung der Regenbogenhaut (Uveitis anterior) induzieren kann, um ein weiteres Vordringen der Amöbe durch die Descemet-Membran und die Endothelschicht bis in die vordere Augenkammer zu verhindern [23; 40].

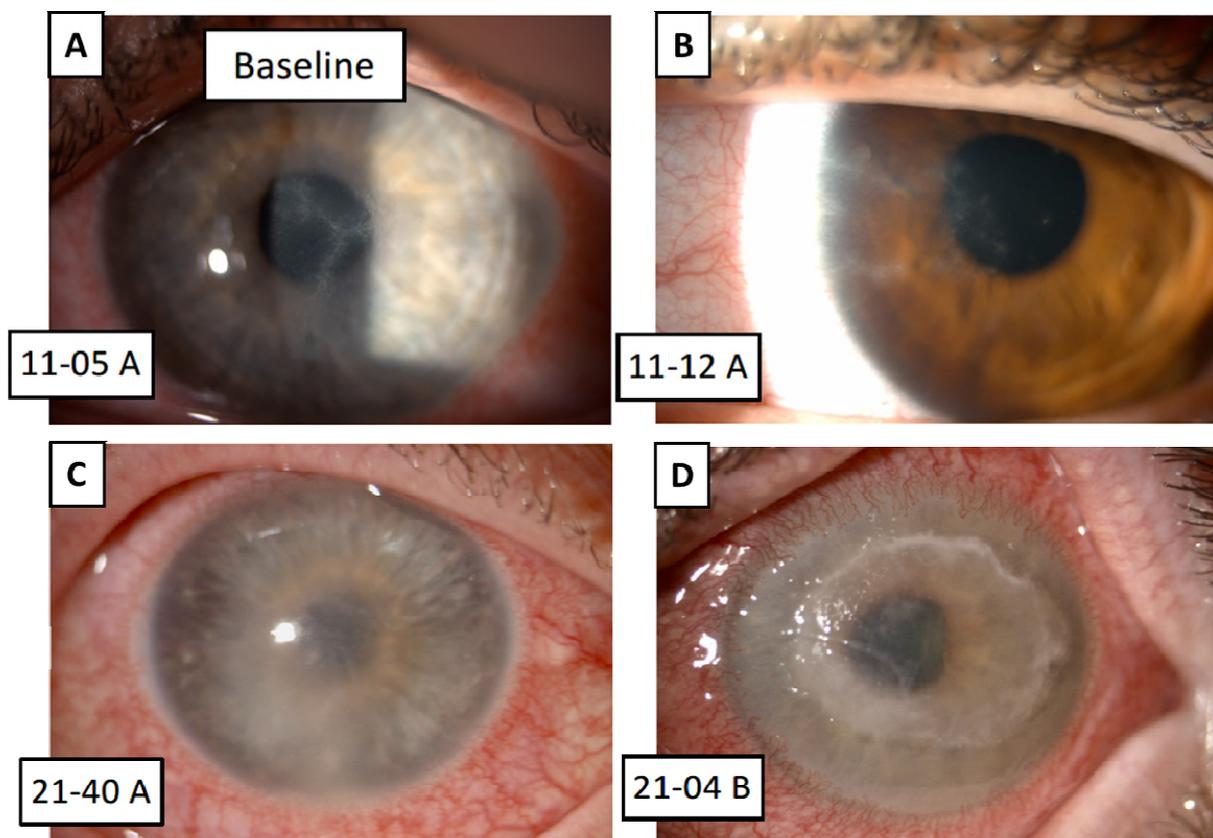


Abbildung 3-2: Der Verlauf der Akanthamoeben-Keratitis im dreistufigen Schema. Stadium 1 mit Epitheliopathie (A), Stadium 2 mit perineuralen (B) und stromalen (C) Infiltraten und Stadium 3 mit Ringinfiltrat (D).

Quelle: Dart et al., 2024 [45].

Zudem können sich die Entzündungsprozesse auf extrakorneale Komplikationen wie Entzündungen im Übergang von der Hornhaut zur Lederhaut (Limbitis), Entzündungen der Tränendrüsen (Dakryoadenitis), Entzündungen der Lederhaut (Skleritis) oder Netzhaut (Chorioretinitis) und die Ansammlung von Eiter in der Augen-Vorderkammer (Hypopyon) erweitern. Weitere auftretende sekundäre Symptome sind Sekundärglaukome (nebst

Schädigung des Sehnervs), Verkümmern der Iris (Irisatrophie), Trübung der Augenlinse (maturer Katarakt), sterile Bildung von Hornhautulcera, Hornhautvaskularisation sowie häufige Gewebeerkrankungen und -nekrosen als Folgen der Akanthamöben-Keratitis [17; 23; 51; 53; 55-60].

Zusammenfassend führt die Infektion mit Akanthamöben zu einer progressiven Migration in immer tiefere Schichten des Hornhautgewebes und löst dabei eine Vielzahl an inflammatorischen Prozessen aus. Sobald die Akanthamöbe in das Hornhautepithel eingedrungen ist, lässt sich dieser Prozess nur in seltenen Fällen durch natürliche Mechanismen, z. B. eine effektive Immunabwehr, stoppen. Die wachsenden und nachhaltigen Schäden am Auge können mit steigendem Schweregrad insbesondere den Verlust des Sehvermögens und Erblindung verursachen.

Symptome

Häufig auftretende Symptome zu Beginn der Infektion sind ein Fremdkörpergefühl, wässrige Augen (Epihora) und krampfartiger Lidschluss (Blepharospasmus). Dazu weisen die Augen zu Beginn der Infektion eine starke Rötung auf, meist hervorgerufen durch eine Skleritis, was unspezifisch auf eine Infektion hindeutet. Außerdem leiden die Patienten schon früh unter Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und verschwommenem Sehen, sodass die Patienten plötzlich starke Sehbeeinträchtigungen erleben. Diese Symptome verschlechtern sich kontinuierlich im Verlauf der Erkrankung. Dabei schwindet die Sehkraft bis zur praktischen Blindheit [2; 47; 61; 62] und kann auch nach Heilung oft nicht vollständig wiederhergestellt werden, sodass die Patienten permanente Sehbeeinträchtigungen davon tragen [2; 47; 61; 62].

Der Großteil der Patienten klagt zudem in der Folge der Infektion früh über sehr starke Augenschmerzen, die durch die Entzündungsprozesse, insbesondere der Perineuritis und die perineuralen Infiltrationen (Stadium 2), hervorgerufen werden [63]. Der Schweregrad der Schmerzen scheint zunächst nicht im Verhältnis zu den klinischen Anzeichen zu stehen, ist jedoch als neuropathischer Schmerz der angegriffenen Nerven und die außergewöhnlich ausgeprägte Innervierung der Hornhaut (die stärkste verglichen mit allen Geweben im menschlichen Körper) zu erklären [28; 47; 48; 64]. Diese starken neuropathischen Schmerzen sind anhaltend und verschlimmern sich stetig im Verlauf der Erkrankung, sodass sie mittels anästhesiologischer Schmerztherapie behandelt werden müssen. Im weiteren Verlauf führt diese Schädigung der Nerven außerdem zum Verlust von Hornhautsensibilität [2; 17; 61; 65; 66].

Die Symptome der Akanthamöben-Keratitis sind stark beeinträchtigend und belasten die Patienten auch psychisch sehr stark. Auch der Leidensdruck aufgrund der Schmerzen ist so hoch, dass die Patienten sofortige ärztliche Hilfe suchen. Die dazu kommende Lichtempfindlichkeit und der Visusverlust hindern die Patienten in der Konsequenz daran, ihren Alltag zu leben, ihrer Ausbildung oder Berufstätigkeit nachzugehen und an sozialen Aktivitäten teilzuhaben. Zudem entwickeln die Patienten aufgrund der Infektion stark einschränkende Ängste, z. B. vor dem Kontakt mit Wasser, in jeglichen Alltagssituationen, die sie zusätzlich einschränken. In Kombination mit unzähligen Arztterminen und zeitintensiven

Therapien sowie damit zusammenhängenden stationären Aufenthalten erzeugt dies zunehmende soziale Isolation, wachsende Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung. Die Patienten entwickeln in Folge Depressionen bis hin zur Suizidalität [67-69].

Insgesamt führt das progressive Eindringen der Akanthamöben in immer tiefere korneale Gewebeschichten und die dadurch ausgelöste Entzündungsreaktion zu fortschreitender Erblindung und sehr starken neuropathischen Schmerzen. Hinzu kommt eine signifikante psychische Belastung der Patienten durch den Verlust sozialer Teilhabe, Entwicklung einschränkender Ängste sowie Depressionen bis zur Suizidalität. Damit ist die Akanthamöben-Keratitis eine Erkrankung, die die Patienten nachhaltig stark belastet.

Diagnosestellung

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 [70].

Gleichwohl ist die Diagnose einer Akanthamöben-Keratitis aufgrund der unspezifischen Anzeichen und Symptome kompliziert. Die hinzukommende Einordnung der Infektion als Ultra-Orphan Disease führt dazu, dass viele Haus- und lokale Augenärzte, die als erstes von betroffenen Patienten aufgesucht werden, die Akanthamöben-Keratitis nicht als mögliche Ursache berücksichtigen, sodass eine Diagnose oft verzögert erfolgt. Etwa 77 % der deutschen Patienten werden zunächst fehldiagnostiziert, da sich die meisten Symptome der Akanthamöben-Keratitis mit Symptomen der häufigeren Herpes-simplex-Keratitis oder anderen Formen der viralen, bakteriellen oder Pilzkeratitis gleichen [16; 23; 71]. Darüber hinaus kommt es häufig zu bakteriellen, viralen oder fungalen Begleitinfektionen, die zum Übersehen der Infektion mit Akanthamöben führen [47; 72].

Die durchschnittliche Zeit zwischen dem Einsetzen der Symptome und der ersten ärztlichen Untersuchung liegt bei etwa zwei Wochen, wobei jüngere (Alter ≤ 27 Jahren) und weibliche Patienten signifikant früher einen Arzt konsultieren als männliche Patienten [47]. Laut dem deutschen Patientenregister für Akanthamöben-Keratitis, betrug die Zeit bis zur korrekten Diagnose im Jahre 2015 im Schnitt weitere 2,8 Monate, im Extremfall bis zu 23 Monate [71].

Die deutsche Leitlinie empfiehlt in erster Linie visuelle und äußere Untersuchungen ohne Nutzung von labordiagnostischen Analysen. Nur in Einzelfällen wird zusätzlich die Entnahme eines epithelialen (Hornhaut-) Abstrichs für das Anlegen einer *in vitro*-Kultur und histologische Untersuchungen empfohlen [1]. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) empfiehlt zunächst einen Erregernachweis durch histopathologische Methoden oder *in vitro*-Kulturen. Für einen Erregernachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) in der Patientenprobe wird auf Speziallaboratorien verwiesen [2].

Für die visuelle und äußere Untersuchung wird die *in vivo* konfokale Mikroskopie (In vivo confocal microscopy, IVCN) verwendet, um die Hornhaut der Patienten nicht-invasiv zu untersuchen. Die hohe Spezifität und Sensitivität ermöglicht dabei die Detektion sowohl von Zysten als auch von Trophozoiten und perineuralen Infiltraten [44; 73-75]. Dabei kann jedoch

nicht zwischen vitalen und toten Trophozoiten und Zysten unterschieden werden. Als weitere nicht-invasive Methode kann auch optische Kohärenztomographie verwendet werden, um den vorderen Augenabschnitt kontaktlos im Detail optisch zu untersuchen. Dabei können insbesondere auftretende radiale Keratoneuritis und perineurale Infiltrate über den Therapieverlauf verfolgt werden [76-78].

Die PCR oder Real-Time PCR zeichnen sich ebenfalls durch schnelle Ergebnisse mit hoher Sensitivität und Spezifität beim Nachweis der Akanthamöben aus [73; 79-82]. Neben der Diagnose erlaubt die Real-Time PCR auch eine quantitative Abschätzung der Proliferation der Akanthamöbe [83]. Auch mittels der PCR-Methode kann jedoch nicht zwischen vitalen und bereits abgetöteten Erregern unterschieden werden und so werden auch Rückstände von toten Erregern nachgewiesen. Um die Nachweisrate lebender Akanthamöben dabei zu erhöhen, kann es hilfreich sein, die medikamentöse Therapie für 1 – 2 Tage zu unterbrechen, was dem Therapieerfolg jedoch entgegen wirkt [48].

Histopathologische Analysen von Abstrichen bieten eine ergänzende Möglichkeit, die Verdachtsdiagnose der Akanthamöben-Keratits sogar noch vor Erhalt von PCR-Ergebnissen zu bestätigen [23; 84; 85]. Im Falle einer fortgeschrittenen Infektion, wenn die Akanthamöbe bereits tiefer in das Gewebe eingedrungen ist, kann eine Biopsie und anschließende histologische Untersuchung die Diagnose ermöglichen [68; 86]. *In vitro*-Kultivierung der Akanthamöbe hat zwar eine sehr hohe Spezifität, ist aber als Nachweismethode im Akutfall nur bedingt geeignet, da die Inkubationszeit bis zu 3 Wochen betragen kann und die Sensitivität eingeschränkt ist [23; 44; 73; 87]. Aus diesem Grund werden *in vitro*-Kultivierungen in deutschen ophthalmologischen Kliniken kaum noch eingesetzt.

Zusammenfassend ist die Diagnose der Akanthamöben-Keratits aufgrund der unspezifischen Anzeichen und Symptome sowie aufgrund der veralteten Empfehlungen der deutschen Leitlinien eine große Herausforderung. Im Versorgungsalltag wird die Infektion durch die Akanthamöbe von Haus- und lokalen Augenärzten oft nicht als mögliche Ursache berücksichtigt, obwohl eine frühzeitige Diagnose und Einleitung der Therapie essenziell sind. Wenn der Verdacht auf Akanthamöben-Keratits fällt, wird die Diagnose in der heutigen deutschen Gesundheitsversorgung mittels IVCN und PCR aufgrund ihrer Sensitivität und Spezifität gestellt. Ergänzend dazu werden histologische Untersuchungen herangezogen, während *in vitro*-Kultivierungen kaum noch Anwendung finden.

Prognose

Die Lebensqualität der Patienten ist aufgrund der starken Schmerzen und Lichtempfindlichkeit, der langwierigen intensiven Therapie von bis zu einem Jahr, regelmäßigen Arztbesuchen und potenziell operativen Eingriffen stark eingeschränkt.

Im Falle eines schlechten Therapieergebnisses kann es zu einer Therapiedauer von über einem Jahr, einer Hornhautperforation, der Notwendigkeit chirurgischer Interventionen, wie z. B. einer Hornhauttransplantation, sowie dauerhaft verlorener oder signifikant eingeschränkter Sehfähigkeit kommen [51; 70; 88; 89]. Ein solches Therapieversagen der zurzeit verwendeten Substanzen tritt bei etwa bei etwa 40 % der Patienten auf, von denen etwa 23 % der Patienten

einen zusätzlichen operativem Eingriff benötigen, und etwa 25 % der Patienten erleidet einen starken Sehverlust [89]. Je nach Schweregrad der Erkrankungen können sogar bis zu 70 % der Patienten einen starken Sehverlust nach Beendigung der Therapie aufweisen und 41 % der Patienten eine zusätzliche Hornhaut-OP benötigen [70]. So ist die Akanthamöben-Keratitis in jeder zweiten mit Kontaktlinsen assoziierten Keratitis-Erkrankungen die Ursache für Sehkraftverlust [90]. In besonders schwerwiegenden Fällen kann zudem die Enukleation des Auges benötigt werden [16].

Bleibt die Infektion unbehandelt, erholen sich nur etwa 20 % der Patienten davon vollständig und nur 2 % der unbehandelten Patienten behalten eine gute Sehkraft ($BCVA \geq 20/40$) [91]. 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 [92].

Ein weiterer Faktor, der die individuelle Prognose beeinflussen kann, ist die Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnose und damit dem Beginn einer Behandlung. Bei einem schnellen Beginn der bisherigen Therapieversuche in unter 30 Tagen nach Eintritt der Symptome, werden oft weniger schwere Krankheitsverläufe beobachtet. Zudem benötigen die Patienten meist eine signifikant kürzere Therapiezeit bis zur Heilung und haben langfristig eine deutlich weniger reduzierte Lebensqualität in Folge der Erkrankung. Dies umfasst unter anderem den Erhalt der Sehkraft oder den nichtbestehenden Bedarf eines operativen Eingriffs [65; 70; 82; 88]. Je verzögerter die bisherigen Therapieversuche begonnen wurden, desto stärker stieg das Risiko schwerer Verläufe, einer verlängerten Therapiedauer, das Risiko von dauerhaftem Sehverlust und des Bedarfs einer Keratoplastik [70].

Zusätzlich beeinflusst auch der Schweregrad der Erkrankung bei der ersten ärztlichen Untersuchung die Prognose für die Patienten. Dieser hängt, unter anderem, mit der verspäteten Diagnose zusammen, jedoch auch mit anderen Faktoren, insbesondere der Intensität der Entzündungsreaktion. Ein bereits tiefes Eindringen der Akanthamöbe in das Stroma, das Vorliegen von Ringinfiltraten sowie eine stark ausgeprägte Entzündungsreaktion steigern das Risiko für dauerhaft nicht-heilende epitheliale Defekte. Diese führen regelmäßig zu bleibenden Einschränkungen der Sehfähigkeit und dem Bedarf einer Hornhauttransplantation [16; 44; 93].

Zusammengefasst soll mit einer erfolgreichen und nachhaltigen Therapie der Akanthamöben-Keratitis die Infektion durch die vollständige Beseitigung der Trophozoiten eliminiert werden. Dies soll zunächst zum Abklingen der Entzündungsreaktion sowie der einhergehenden Symptome führen. Weiterführend soll so eine schnelle und vollständige Heilung der Hornhaut ermöglicht werden, um die Sehkraft der Patienten möglichst wiederherzustellen und zu erhalten.

Insgesamt ist die Akanthamöben-Keratitis eine ultra-seltene akute Infektion der Hornhaut, die progressiv in immer tiefere Schichten des Augengewebes vordringt und einen okulären Notfall darstellt. Sie tritt ohne Vorwarnung bei ansonsten gesunden Personen jeden Alters auf, wobei die falsche Handhabung von Kontaktlinsen, aber auch vorausgegangene Verletzungen der Hornhaut große Risikofaktoren sind. Die Akanthamöben-Keratitis ist mit außergewöhnlich

starken Augenschmerzen, Lichtempfindlichkeit und progressivem Sehverlust verbunden und kann je nach Therapieergebnis zu einer monatelangen Therapiedauer, notwendigen chirurgischen Interventionen, sowie dauerhaft verlorener oder signifikant eingeschränkter Sehfähigkeit führen. So sind eine schnelle Diagnose, ein zeitnaher Therapiebeginn und eine effektive Therapie zentral, um die Akanthamöben nachhaltig zu bekämpfen und die Sehfähigkeit des Auges zu erhalten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Verfügbare Behandlungsoptionen

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 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 und der Dosierung unterstützen [1-4].

Dazu führt die Gesamtsituation mit fehlenden, evidenzbasierten Leitlinien und keinen zugelassenen Therapeutika dazu, dass gegen besonders starke Entzündungsreaktionen Corticosteroide eingesetzt sowie bakterielle Co-Infektionen mit Antibiotika zu behandeln versucht werden. In schweren Fällen werden zudem auch therapeutische chirurgische Eingriffe durchgeführt [32; 60; 94-96].

Pharmakologische Behandlungsoptionen

Die deutsche Leitlinie basiert auf wenig belastbaren empirischen Empfehlungen und ist veraltet. Sie bezieht sich auf Keratitis-Erkrankungen mit verschiedensten Auslösern und empfiehlt eine zweifache amöbizide Therapie aus den Antiinfektiva Biguaniden (PHMB oder Chlorhexidin mit individueller rezepturmäßiger Herstellung in Apotheken) und Diamidinen (Off-label Einsatz von Zamidine[®] mit deutscher Zulassung für ophthalmologische Anwendungen oder Brolene[®] und Golden Eye[®] mit Zulassung für ophthalmologische Anwendung im Vereinigten Königreich, in Deutschland mittels Einzelimport verfügbar) zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis. Anzumerken ist hier, dass diese Substanzen weder zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis zugelassen sind, noch in prospektiven Studien für diese Indikation untersucht wurden und die verwendeten Biguanid-Ausgangsstoffe nicht gemäß guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) hergestellt werden. Sowohl der

Einsatz von nicht zugelassenen Substanzen als auch die Eigenherstellungen belegen die Notwendigkeit von zugelassenen, GMP-gerecht hergestellten Fertigarzneimitteln.

Zusätzlich empfiehlt die deutsche Leitlinie ein begleitendes Antibiotikum, das zum einen den Akanthamöben ihre bakterielle Nahrungsgrundlage entziehen und zum anderen eine bakterielle Super-Infektion vorbeugen soll. In der veralteten Leitlinie wurde diese Dreierkombination bisher einer Monotherapie vorgezogen, obwohl es keine belastbare Evidenz für die Wirksamkeit der Substanz-Kombination gegen Akanthamöben gab [48].

Primär empfiehlt die deutsche Leitlinie Augentropfen mit 0,2 mg/ml Polihexanid (PHMB), 1 mg/ml Propamidin-Isethionat und Neomycin, jedoch ohne ein genaues Behandlungsschema oder Informationen über Therapieanpassungen, -abbruch oder -abschluss [1]. Alternativ werden als Biguanid jedoch auch 0,2 mg/ml Chlorhexidin, die Diamidine Hexamidindiisethionat, Dibromopropamidin oder Povidon-Iod sowie Pentamidin, Miltefosin, Miconazol, Clotrimazol, Voriconazol und Natamycin eingesetzt [1; 2; 60]. Dies deckt sich auch mit internationalen Publikationen [3; 4; 97].

Die Unsicherheit und daraus resultierende Überbehandlungspraxis erstreckt sich nicht nur auf die Wahl der verwendeten Substanzen, sondern auch auf das verwendete Dosierungsschema. Die Therapie wird mit einem aggressiven Behandlungsschema begonnen, bei dem die Patienten verschiedene Augentropfen viertelstündlich bis stündlich (Tag und Nacht) anwenden müssen. Um mögliche Risiken durch nicht untersuchte pharmakokinetische oder pharmakodynamische Wechselwirkungen oder Produktverdünnungen zu minimieren, müssen die unterschiedlichen Wirkstoffe in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden. Dieses aggressive Behandlungsschema wird für eine Dauer zwischen 2 und 6 Tagen, oder so lange wie der Patient dieses Schema tolerieren kann, angewendet [2; 32; 60; 89]. Um die erfolgreiche Umsetzung dieses Behandlungsschemas sicher zu stellen, wurden viele Patienten in dieser Behandlungsphase stationär im Krankenhaus behandelt (siehe Abschnitt „Limitationen der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen“).

Anschließend an die erste Behandlungsphase wird das Dosierungsschema sukzessiv auf einmal stündlich (zu Wachzeit) bis zu dreimal täglich reduziert und für einen Monat bis zu einem Jahr fortgeführt [3; 4; 32; 60]. Bei der Entscheidung, wann die Therapie beendet werden kann, herrscht aber eine große Unsicherheit. So beträgt die durchschnittliche Behandlungsdauer in einigen Behandlungszentren 5 Monate, in anderen 7 bis 17 Monate, in Einzelfällen aber auch mehrere Jahre [70; 89]. Hinzu kommt, dass es keine Evidenz dazu gibt, wann eine Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen werden sollte und wann eine Behandlung nach Feststellung einer Verschlimmerung der Entzündung wieder aufgenommen werden sollte (einschließlich der Wiederholung der intensiven Behandlungsphase).

Ein Vergleich der Daten des deutschen Akanthamöben-Keratitis-Registers mit den Angaben der Leitlinie aus dem Jahr 2011 bestätigt, dass die Leitlinie bei der Wahl der Therapie keine zentrale Relevanz für behandelnde Ärzte hat. Nur etwa die Hälfte [71] der deutschen Patienten im Akanthamöben-Keratitis-Register wurde entsprechend der Leitlinie behandelt, weitere 20 % wurden mit einer zweifachen amöbiziden Therapie (1 mg/ml Propamidin-Isethionat

(Brolene[®]) und 0,2 mg/ml PHMB) ohne zusätzliche Antibiotika-Therapie behandelt. Im Gegensatz dazu bekamen 21 % der Patienten eine amöbicide Monotherapie mit deutlich niedrigerer Applikationsfrequenz der Augentropfen als bei Behandlung gemäß Leitlinie [71]. Dies verdeutlicht, dass es kein einheitliches Standardvorgehen gibt und die Wahl der Therapie zurzeit nicht primär auf der deutschen Leitlinie basiert.

Neben fehlenden anerkannten Leitlinien und evidenzbasierten Therapieempfehlungen trägt auch die mangelhafte Verfügbarkeit der verwendeten Produkte zur sehr vielfältigen Versorgung deutscher Patienten bei. Bei einem Großteil der Produkte für bisherige Therapieversuche handelt es sich um nicht lizenzierte Produkte ohne Zulassung für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis, die per Einzelimport beschafft oder als Rezepturarztmittel in einer Apotheke patientenindividuell hergestellt werden müssen, sowie um off-label verwendete Antiseptika. Für keines dieser Produkte wurde jedoch die Wirksamkeit gegen Akanthamöben mittel Studien belegt. So hängt die Wahl der angewendeten Therapeutika in der Praxis oft davon ab, welche nicht lizenzierten Produkte verfügbar sind oder vor Ort importiert und/oder hergestellt werden können:

- 0,2 mg/ml PHMB ist in keinem EU-Mitgliedsstaat als Arzneimittel für ophthalmologische Indikationen zugelassen. Augentropfen mit 0,2 mg/ml und 0,4 mg/ml Polihexanid werden als standardisierte Rezeptur in Apotheken patientenindividuell hergestellt, ohne GMP-Standards zu erfüllen. In Deutschland liegt eine Zulassung für andere Indikationen in nicht-ophthalmologischen Formulierungen vor (z. B. Serasept[®]).
- 1 mg/ml Propamidin-Isethionat ist im Vereinigten Königreich für die ophthalmologische Anwendung (aber nicht für Akanthamöben-Keratitis) unter den Markennamen Brolene[®] und Golden Eye[®] zugelassen. In Deutschland sind diese Fertigarzneimittel mittels Einzelimport verfügbar, jedoch bestehen anhaltende Lieferengpässe [98].
- Chlorhexidin und Dibromopropamidin müssen nach der Verschreibung in der Apotheke als Rezeptur angefertigt werden
- Pentamidin wird als Antiprotozoenmittel eingesetzt, ist jedoch nicht überall in ophthalmologischer Formulierung verfügbar und ist nicht Teil der vorhandenen Behandlungsempfehlungen. In Deutschland liegt eine Zulassung für andere Indikationen in nicht-ophthalmologischen Formulierungen vor (z. B. Pentacarinat[®]).
- Miltefosin wird als oral eingenommenes Antiprotozoenmittel eingesetzt und ist in den Vereinigten Staaten für die Behandlung von Akanthamöben-Keratitis zugelassen. In Deutschland liegt eine Zulassung als Antiprotozoenmittel gegen Leishmanien in nicht-ophthalmologischen Formulierung vor (Impavido[®]).

- Miconazol, Clotrimazol und Voriconazol sind Antimykotika, für die in Deutschland jedoch nur Zulassungen für andere Indikationen in nicht-ophthalmologischen Formulierungen vorliegen.
- Natamycin ist ein Antimykotikum, das primär in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wird. In seltenen Fällen wird es auch zur Behandlung von Pilzinfektionen des Auges eingesetzt, in Deutschland hat es jedoch keine Arzneimittelzulassung.

Da die Produkte häufig nicht unmittelbar verfügbar sind, dauert es mehrere Tage oder Wochen, bis die Therapie begonnen werden kann. Dies kann, zusätzlich zur fraglichen Wirksamkeit, für die Patienten schwere Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben und mögliche dauerhafte Schäden bedingen [89]. Die alternative rezepturmäßige Herstellung von Augentropfen in Apotheken führt zudem zu Therapeutika schwankender Qualität aufgrund der individuellen, nicht GMP-konformen Herstellung durch (wechselnde) Einzelpersonen in der Apotheke [99].

Chirurgische Behandlungsoptionen

Neben den medikamentösen bisherigen Behandlungsversuchen nennt das deutsche RKI auch chirurgische Therapien wie eine Epithel- (Kornea-) Abrasion, Kryotherapie, perforierender Keratoplastik und eine Amnionmembran-Transplantation für die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis [2]. Da chirurgische Eingriffe jedoch immer mit verschiedensten Risiken und Belastungen für die Patienten verbunden sind, sind die chirurgischen 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.

Epithel- (Kornea-) Abrasionen können zum einen Material für diagnostische Tests liefern, zum anderen ermöglichen sie die Reduktion der infektiösen Amöben im Auge und verbessern die Durchlässigkeit des Epithels für die topische Therapie mit Antiinfektiva [43; 100]. Eine weitere Ergänzung zur pharmakologischen Therapie ist eine Kryotherapie der Hornhaut. Dabei wird das betroffene Gewebe zwei- bis dreimal mit einer Sonde eingefroren, bis sich Eiskristalle im Hornhautstroma bilden, was auf limbale epitheliale Stammzellen wirken soll [60].

Alternativ kann eine Hornhauttransplantation, wie z. B. eine perforierende Keratoplastik, durchgeführt werden. Obwohl das Abpassen des optimalen Zeitpunkts für die OP schwierig ist, besteht Einigkeit darüber, dass die perforierende Keratoplastik insbesondere eine Therapieoption beim Versagen bisheriger Behandlungsversuche mittels pharmakologischen Therapien und bei schweren Krankheitsverläufen sowie Komplikationen wie einer Hornhautperforation oder Hornhautabzessen ist [32; 60; 82]. Die Fortführung der topischen Therapie in Form von Augentropfen wird jedoch auch nach einem chirurgischen Eingriff empfohlen, die beste Kombination der OP mit topischer amöbizider Therapie ist aber bisher ungeklärt. Hornhauttransplantationen zur Entfernung von Narbengewebe nach der Verheilung der Akanthamöben-Keratitis führen hingegen regelmäßig zu guter Annahme des Transplantats und Verbesserung der Sehkraft [32].

Zusätzlich zur Hornhauttransplantation kann eine Amnionmembran-Transplantation für die Wiederherstellung der Hornhaut angewendet werden, um die Entzündung zu reduzieren und die Heilung des Stromas und Epithels zu fördern [32; 60; 101].

Zuletzt wird bei behandlungsresistenten Infektionen von einigen Ärzten außerdem eine photodynamische (cross-linking) Therapie angewendet, bei der Riboflavin im Auge mit Ultraviolett-A (UV-A) reagiert, freie Sauerstoffradikale freisetzt und so die Zellmembran und Nucleinsäure der Amöben schädigt [102]. Die Wirksamkeit dieser chirurgischen Methode zur Therapie der Akanthamöben-Keratitis ist jedoch umstritten [103].

Zusammengefasst werden Epithel- (Kornea-) Abrasionen zunächst für diagnostische Verfahren durchgeführt, während Epithel- (Kornea-) Abrasionen, Kryotherapien und perforierende Keratoplastiken zu therapeutischen Zwecken durchgeführt werden.

Limitationen der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen

Die verwendeten Produkte für bisherige Behandlungsversuche sind weder in Deutschland noch in der EU 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.

Der Schaden in Form eines schlechteren Therapieergebnisses, den Patienten durch einen verzögerten Behandlungsbeginn erleiden, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden [16; 43; 65; 70]. Insbesondere Bacon *et al.* zeigten in ihrer Studie mit 32 Patienten, dass ein Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 30 Tage nach Ausbruch der Erkrankung bei fast allen Betroffenen zur Wiedererlangung einer zufriedenstellenden Sehschärfe führte. Im Gegensatz dazu erlangten nur 53 % der Patienten, deren Behandlung später als 30 Tage nach Beginn der Erkrankung begonnen wurde, wieder eine zufriedenstellende Sehschärfe zurück. Auch benötigten Patienten mit frühzeitigem Behandlungsbeginn deutlich seltener Hornhauttransplantationen [104]. Auch Bonini *et al.* zeigten, dass ein früher Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 30 Tage nach Ausbruch der Erkrankung den Bedarf einer Hornhauttransplantation senkt (7,7 % vs. 41,7 % der Patienten), die Behandlungsdauer um 10 Monate verkürzt (7 vs. 17 Monate; $p < 0,01$) sowie eine bessere Lebensqualität nach der Behandlung ermöglicht (gemessen mittels des patientenberichteten validierten Fragebogens Visual Function Questionnaire 25 Items [VFQ 25]: Score von 90 vs. Score von 70; $p < 0,01$) [70].

Zusätzlich zur Verzögerung des Therapiebeginns, führt die rezepturmäßige Herstellung in lokalen Apotheken zu schwankender Qualität der verwendeten Augentropfen. Diese Schwankungen entstehen in erster Linie durch die individuelle, nicht GMP-konforme Herstellung durch (wechselnde) Einzelpersonen in der Apotheke.

Zudem leiden die Patienten neben den stark beeinträchtigenden Symptomen der Erkrankung auch unter dem sehr engmaschigen Behandlungsschema. Das Fehlen klinischer Daten über die Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit den verfügbaren Produkten bisheriger Behandlungsversuche führt zu einer ausgeprägten Überbehandlungspraxis und die angewendeten Behandlungsschemata werden ausschließlich basierend auf ärztlicher Expertise bestimmt. Im Allgemeinen ist eine intensive Behandlungsphase zu Beginn der Therapie vorgesehen, in welcher ein Patient je nach verwendeter Doppel- oder Dreifachkombination 48 bis 72 Tropfen verteilt über den gesamten Tag und die Nacht anwendet [2; 32; 60; 89]. Bei Patienten mit bilateraler Akanthamöben-Keratitis verdoppeln sich diese Zahlen auf 96 bis 144 Augentropfen pro 24 Stunden. So können die Patienten während dieser intensiven Behandlungsphase nicht schlafen und haben keine Ruhephasen, sodass sie unter akutem Schlafmangel leiden. Zusätzlich sind die Patienten in dieser Phase oft visuell eingeschränkt und leiden an Photophobie, sodass die Anwendung häufig im Dunkeln durchgeführt werden muss [47; 61]. Um dieses engmaschige Behandlungsschema trotz der hohen physischen und psychischen Belastung konsequent zu verfolgen und die Augentropfen korrekt zu applizieren benötigen die Patienten insbesondere in dieser Phase oft Assistenz.

Damit diese Assistenz in Form umfassender Unterstützung ermöglicht und die Compliance der Patienten so lange wie möglich aufrechterhalten werden kann, ist eine stationäre Behandlung zu Beginn der Therapie oft unumgänglich. Auch wird der Übergang auf eine ambulante Behandlung oft verzögert, um Rückfälle und das Wiederaufflammen der Entzündungen durch ungenügende Umsetzung des Behandlungsschemas zu vermeiden, sodass Patienten regelhaft mehrere Wochen hospitalisiert sind [105-107].

Trotz allem ist das Therapieergebnis der derzeit eingesetzten, langwierigen bisherigen Behandlungsversuche in Kombination mit Antibiotika oft ungenügend und verdeutlicht den dringenden Bedarf einer wirksamen Therapie. Das zurzeit verwendete Therapieregime versagt bei etwa 40 % der Patienten, bei denen die Akanthamöben nicht vollständig entfernt werden können, sodass 30 Tage nach Beenden der amöbiziden Behandlung weiterhin kein intaktes Hornhautepithel ohne klinische Anzeichen von Entzündungen vorliegt. Bei etwa 23 % dieser Patienten mit Therapieversagen verbessert auch ein zusätzlicher operativer Eingriff das Ergebnis nicht und etwa 25 % der Patienten erleidet einen starken Sehverlust [89]. Je nach Schweregrad der Erkrankungen können sogar bis zu 70 % der Patienten einen starken Sehverlust nach Beendigung der Therapie aufweisen und 41 % der Patienten eine zusätzliche Hornhaut-OP benötigen [70]. Insgesamt besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf für eine zugelassene Behandlungsoption mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit.

Zusammengefasst gibt es ohne AKANTIOR® 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 [70; 89]. Es besteht daher ein dringender Bedarf nach einer für Akanthamöben-Keratitis zugelassenen Therapie, die mit einem tolerablen Behandlungsschema verlässlich wirksam ist.

Behandlung der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR®

AKANTIOR® ist das erste zugelassene ophthalmologische Arzneimittel mit 0,8 mg/ml Polihexanid. Polihexanid ist ein polykationisches Polymer aus 2 bis 40 Hexamethylenbiguanid-Einheiten (im Mittel 5,5). Der Wirkstoff ist hochwirksam bei der Therapie der Akanthamöben-Keratitis durch Eradikation der Akanthamöben. Dabei greift es durch eine dualen Wirkmechanismus nicht nur die aktiven Trophozoiten sondern auch die Zysten an:

- Störung der Zellmembranen von Akanthamöben: Polihexanid bindet an die Phospholipid-Doppelschicht der Trophozoitenmembran und verursacht Membranschäden, welche zum Austreten wesentlicher Zellbestandteile und anschließend zur Lyse (und somit Absterben) der Amöbe führt. So kann Polihexanid sowohl die Zellmembran der Akanthamöbe von außen angreifen als auch den Ostiolus der Zysten durchdringen und dort jeweils seine Wirkung entwickeln [108-111].
- Synthese von DNA. Sobald Polihexanid die Zellmembran passiert hat, interagiert es großflächig mit dem negativ geladenen DNA-Phosphat-Rückgrat, blockiert die DNA-Replikation und inhibiert die Replikation der Akanthamöben durch Kondensation der Chromosomen [110; 112; 113].

Gleichzeitig erschwert die neutrale Ladung der Phospholipide in der humanen Zellmembran, dass Polihexanid in die Zellen des menschlichen Auges eindringt. Selbst wenn das Polihexanid in Zellen des menschlichen Auges gelangt, wird es dort von Endosomen eingeschlossen und die Migration in den Zellkern verhindert [110; 112]. Diese Eigenschaften machen AKANTIOR® besonders verträglich und sicher in der Anwendung auf menschlichem Augengewebe.

AKANTIOR® ist das erste zugelassene und verfügbare Fertigarzneimittel zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis. Es enthält mit 0,8 mg/ml Polihexanid eine deutlich höhere Wirkstoffkonzentration als die für bisherige Behandlungsversuche verwendeten, individuell hergestellten Polihexanid-Augentropfen. Durch die Verwendung von AKANTIOR® als Monotherapie (bezogen auf die amöbizide Wirkung) im neuen, klinisch getesteten und standardisierten Behandlungsprotokoll wird das Behandlungsregime, im Gegensatz zur engmaschigen Therapie der bisherigen Therapieversuche, merklich reduziert. Dies verringert die hohe Belastung der Patienten und kann auch zu kürzeren Hospitalisierungszeiten führen. Zusätzlich entfällt der Import bzw. die rezepturmäßige Herstellung in Apotheken zusätzlicher Substanzen, sodass die gesamte Therapie sofort verfügbar ist, ohne Zeitverzögerung begonnen werden kann und keine Herstellungsfehler befürchtet werden müssen.

Die neuartige Formulierung von AKANTIOR® ist für die Anwendung am Auge entwickelt und sowohl der Ausgangs-Wirkstoff Polihexanid als auch das Endprodukt sind in GMP-Qualität hergestellt. Die Formulierung ist frei von Konservierungsmitteln und behält ihre Polihexanid-Konzentration, ihren pH-Wert und ihre Osmolarität bis zu 24 Monate bei, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bei der Anwendung am Auge zu gewährleisten [114]. So werden bestmögliche Bedingungen für eine schnelle Heilung zu schaffen [115].

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigt sich neben der Studie 043/SI auch im Erfolg des Compassionate Use Programs mit AKANTIOR® in mehr als 13 Ländern, unter anderem in Italien. Die reduzierte Behandlungsfrequenz führt zu einer geringeren Belastung der Patienten und in Konsequenz zu einer höheren Compliance. Insgesamt verkürzt sich die Behandlungsdauer durch die Therapie der Akanthamöben-Keratitis mit AKANTIOR® in der Versorgungsrealität auf im Median 100 Tage [62]. Zudem wurde ein besseres Behandlungsergebnis bezüglich des Abheilens der Infektion, Hornhastrübungen und wiederhergestellter Sehkraft erzielt und es konnte selbst bei Patienten, die zu bisherigen konservativen Therapien resistent waren, eine Heilung erzielt werden [116].

AKANTIOR® ist das erste in der 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), da bisher keine zufriedenstellende Therapieoption für die Akanthamöben-Keratitis verfügbar ist [117; 118]. Für Patienten der Akanthamöben-Keratitis ist AKANTIOR® als wirksame, sichere sowie einfach und schnell verfügbare Monotherapie ein entscheidender Gewinn für die ohnehin schmerzhafte und langwierige Behandlung und bietet eine Perspektive zur Heilung ohne Notwendigkeit einer Keratoplastik.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von AKANTIOR® umfasst Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis [114]. Da es sich hierbei um eine ultra-seltene Erkrankung handelt, steht epidemiologische Evidenz nur sehr begrenzt zur Verfügung. Zur Identifikation geeigneter Quellen ist eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE erfolgt. Ergänzend wurde eine Hand- und Schneeballsuche in Leitlinien und Literaturverzeichnissen durchgeführt.

Die folgende Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die identifizierte Literatur.

Tabelle 3-1: Identifizierte Literatur zur Epidemiologie der Akanthamöben-Keratitis

Autor / Jahr	Land / Region	Referenzzeitraum	Studiendesign	Epidemiologische Angabe
EMA 2008 [117]	Europa	Keine Angabe	Keine Angabe	Prävalenz: 1/100 000
Orphanet 2024 [119]	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Prävalenz: 1 – 9/100 000
Orphanet Report Series Nov 2023 [120]	Europa	Keine Angabe	Keine Angabe	Prävalenz: 1/100 000
Daas <i>et al.</i> 2015 [71]	Deutschland	1997 – 2014	Deutsches Akanthamöben-Keratitis-Register	172 Patienten
Pharmazeutische Zeitung 2014 [121]	Deutschland	Keine Angabe	Expertenstatement	Inzidenz: 100 – 150 Patienten pro Jahr
CDC 2021 [122]	Industrieländer	Keine Angabe	Keine Angabe	Inzidenz: 0,1 – 3,3/100 000 für Kontaktlinsenträger
Randag <i>et al.</i> 2019 [16]	Niederlande	2009 – 2015	Retrospektive Analyse mittels einer Abfrage bei Spezialisten aller Patienten, bei denen Akanthamöben-Keratitis diagnostiziert wurde	Inzidenz: 4,8 /100 000 für Träger weicher Kontaktlinsen
Jasim <i>et al.</i> 2024 [123]	UK	2015	Prospektive Populationsstudie	Inzidenz: 0,2/100 000
Walochnik <i>et al.</i> 2015 [124]	Österreich	1993 – 2013	Fälle von Akanthamöben-Keratitis des österreichischen Referenzlabors	Inzidenz: 0,125/100 000
Nielsen <i>et al.</i> 2020 [22]	Dänemark	2013 – 2018	Krankenakten einer spezialisierten in West-Dänemark	Inzidenz: 0,27/100 000
Zhang <i>et al.</i> 2023 [125]	Global	1975 – 2021	Suche in klinischen Literaturdatenbanken	Inzidenz: 0,29/100 000
Fett gedruckt = zur weiteren Berechnung verwendet Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Es konnten spezifisch für Deutschland 2 Publikationen identifiziert werden, die über Akanthamöben-Keratitis berichten. Im Deutschen Register für diese Erkrankung wurden im Zeitraum zwischen 1997 und 2014 insgesamt 172 Fälle dokumentiert [71]. Die Pharmazeutische Zeitung veröffentlichte im Jahr 2014 einen Artikel, in dem laut eines medizinischen Experten ca. 150 Fälle der Akanthamöben-Keratitis pro Jahr in Deutschland auftreten [121].

Die EMA berichtet in der Orphan Designation von AKANTIOR® eine Prävalenz der Akanthamöben-Keratitis von weniger als 1/100 000 Personen [117] Diese Prävalenz wurde ebenfalls in einer Veröffentlichung von Orphanet angegeben [120]. In einer anderen Veröffentlichung von Orphanet wird hingegen eine Prävalenzspanne von 1 – 9 Patienten pro 100 000 Personen genannt [119]. In Anbetracht der oben genannten Zahlen für Deutschland sowie der anderen identifizierten epidemiologischen Kennzahlen für Europa wird bei den Angaben der EMA und von Orphanet von einer Überschätzung ausgegangen, weshalb Angaben im Folgenden nicht weiter berücksichtigt werden.

Die Akanthamöben-Keratitis ist eine akute Erkrankung mit aktuell einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr. Daher wird nachfolgend die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf den identifizierten Angaben zur Inzidenz vorgenommen.

Die niedrigste Inzidenz wurde vom Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [122] mit 0,1/100 000 für kontaktlinsenträgende Personen in Industrieländern angegeben und bildet damit die Untergrenze der relevanten Spanne. Eine niederländische Studie, die alle Fälle von Akanthamöben-Keratitis von 2009 – 2015 dokumentierte, berichtete eine Inzidenz von 4,8/100 000 für Träger weicher Kontaktlinsen, welche als Obergrenze für die Berechnung der Erkrankungsfälle in Deutschland herangezogen wird [16].

AKANTIOR® ist zugelassen für Patienten ab 12 Jahren. Daher basiert die nachfolgende Berechnung (Tabelle 3-2) auf 74 760 000 potenziellen Personen, gemäß den Angaben der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [126].

Tabelle 3-2: Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis in der Zielpopulation

Berechnungsschritt	Anzahl / Anteil	Anzahl Patienten	
		Untergrenze	Obergrenze
Bevölkerung Deutschland \geq 12 Jahre (2023) ¹	74 760 000		
Kontaktlinsenträger \geq 12 Jahre ^{2,3}	4,5 – 5,5 %	3 364 200	4 111 800
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre (pro 100 000) ^{4,5}	0,1 – 4,8	4	198
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern und nicht-Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre ⁶	83 – 95 % aller AK Patienten tragen Kontaktlinsen entsprechend 5 – 17 % Patienten werden hinzugerechnet	5	239

¹ Statistisches Bundesamt 2024 [126]
² Euromcontact [127]
³ ZVA 2019 [128]
⁴ CDC 2021 [122]
⁵ Randag *et al.* 2019 [16]
⁶ Szentmary *et al.* 2012 [25]
Es wurde immer auf ganze Zahlen aufgerundet.
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Die Spanne der Inzidenzangaben von 0,1 – 4,8/100 000 bezieht sich jeweils auf Kontaktlinsenträger [16; 122]. Laut Euromcontact, einer europäischen Vereinigung der Hersteller von Kontaktlinsen und Pflegeprodukten beträgt der Anteil an Kontaktlinsenträgern zwischen 15 und 64 Jahren in Deutschland 4,5 % [127]. Der Brillenstudie des Zentralverbands der Augenoptiker und Optometristen (ZVA) aus dem Jahr 2019 zufolge tragen 5,5 % der Personen ab 16 Jahren in Deutschland Kontaktlinsen [128]. Um die Anzahl der Kontaktlinsenträger im Anwendungsgebiet zu schätzen, wird aufgrund mangelnder Daten dieser Anteil auf Jugendliche ab 12 Jahren übertragen, obwohl dies wahrscheinlich eine Überschätzung darstellt. Mit Hilfe der Inzidenzspanne ebenfalls für Kontaktlinsenträger können in Deutschland 4 – 198 Erkrankungsfälle pro Jahr angegeben werden. Diese Anzahl entspricht einem Großteil der Fälle von Akanthamöben-Keratitis. Die Erkrankung kann jedoch auch bei nicht-Kontaktlinsenträgern auftreten, die noch hinzugerechnet werden. Einem Übersichtsartikel von Szentmary *et al.* 2012 zufolge sind 83 – 93 % aller Fälle Kontaktlinsenträger [25]. Die Angabe wird von der CDC gestützt, die berichten, dass 85 % der Akanthamöben-Keratitis-Fälle bei Kontaktlinsenträgern auftreten [122]. Randag *et al.* 2019 fanden bei einer umfassenden Untersuchung in den Niederlanden einen Anteil von 95 % [16]. Daher wird hier eine Spanne von 83 – 95 % für die Berechnung der Zielpopulation angesetzt.

Für Deutschland kann basierend auf den Inzidenzangaben mit **5 – 239** Fällen von Akanthamöben-Keratitis bei Personen ab 12 Jahren pro Jahr ausgegangen werden.

Folgende Faktoren können als Unsicherheiten der Schätzung genannt werden:

- Annahme, dass der Anteil an Kontaktlinsenträgern auf Jugendliche ab 12 Jahren übertragbar ist
- Angaben für Kontaktlinsenträger werden nicht nach Art der Kontaktlinse unterschieden.
- Das Tragen von Kontaktlinsen ist nicht in allen Ländern und zu allen Zeiten gut vergleichbar. Euromcontact gibt im jährlichen Bericht des Jahres 2023 eine Spanne für den Anteil der Kontaktlinsenträger von 4,5 % für Deutschland bis 13,15 % für Schweden an [127]. Zusätzlich ist das Tragen von Kontaktlinsen über die letzten Jahrzehnte beliebter geworden. Im Jahr 1999 lag der Anteil der Kontaktlinsenträger in Deutschland noch bei 3,3 % und stieg seitdem stetig an [128].

Diese Unsicherheiten wurden durch die Verwendung einer Unter- und Obergrenze berücksichtigt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-3: Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis innerhalb der nächsten 5 Jahre in der Zielpopulation

Schritt	Anzahl/ Anteil	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Bevölkerung Deutschland \geq 12 Jahre (2023) ¹		74 760 000	74 852 000	74 942 000	75 055 000	75 165 000	75 287 000	75 376 000
Untergrenze								
Kontaktlinsenträger \geq 12 Jahre ²	4,5 %	3 364 200	3 368 340	3 372 390	3 377 475	3 382 425	3 387 915	3 391 920
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre (pro 100 000) ³	0,1/ 100 000	4	4	4	4	4	4	4
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern und nicht-Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre ⁴	95 %	5	5	5	5	5	5	5
Obergrenze								
Kontaktlinsenträger \geq 12 Jahre ⁵	5,5 %	4 111 800	4 116 860	4 121 810	4 128 025	4 134 075	4 140 785	4 145 680
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre (pro 100 000) ⁴	4,8/ 100 000	198	198	198	199	199	199	199
Inzidenz der Akanthamöben-Keratitis bei Kontaktlinsenträgern und nicht-Kontaktlinsenträgern \geq 12 Jahre ⁶	83 %	239	239	239	240	240	240	240
¹ Statistisches Bundesamt 2024 [126] ² Euromcontact [127] ³ CDC 2021 [122] ⁴ Randag <i>et al.</i> 2019 [16] ⁵ ZVA 2019 [128] ⁶ Szentmary <i>et al.</i> 2012 [25] Es wurde immer auf ganze Zahlen aufgerundet. Alle Berechnungsschritte können in dieser Quelle nachvollzogen werden [129] Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.								

In Anbetracht der großen und mit Unsicherheiten behafteten Spannen, die zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen wurden, erfolgt in Tabelle 3-3 eine Fortschreibung der Entwicklung auf Grundlage der Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren. Es ist nicht zu erwarten, dass die Infektionshäufigkeit mit Akanthamöben sich maßgeblich verändert. Für die Nutzung von Kontaktlinsen wurde in den vergangenen Jahren ein leichter Anstieg

verzeichnet. Dies kann auf eine zunehmende Beliebtheit als Ersatz zur Brille sowie auch auf einen Anstieg von Fehlsichtigkeit zurückzuführen sein. Eine genaue Prognose lässt sich nicht ableiten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
AKANTIOR®	5 – 239 Patienten pro Jahr	5 – 211 Patienten pro Jahr
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation basiert auf der Bevölkerung ≥ 12 Jahren. Mit einer Inzidenzspanne von 0,1 – 4,8 Fällen von Akanthamöben-Keratitis pro 100 000 Kontaktlinsenträgern pro Jahr und der Angabe, dass 83 –93 % aller Erkrankungsfälle bei Kontaktlinsenträgern auftreten, wurden 5 – 239 potenzielle Patienten in Deutschland berechnet (siehe Tabelle 3-2). Im Bezugsjahr 2023 waren insgesamt rund 87,9 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert [126; 130]. Unter Berücksichtigung dieses Anteils entspricht die Zielpopulation – AKANTIOR® für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis – 5 – 211 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
AKANTIOR®	Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis	Nicht quantifizierbar	5 – 211 Patienten pro Jahr
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Informationen zur Erkrankung stammen aus Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften sowie auch aus medizinischen Leitlinien und Büchern. Epidemiologische Angaben wurden in einer orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE sowie ergänzend durch eine Hand- und Schneeballsuche in Leitlinien und Literaturverzeichnissen identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) 2011. Leitlinie Nr. 13 Keratitis.
2. Robert Koch Institut (RKI) 2015. Amöbenkeratitis RKI-Ratgeber.
3. Saidel M. A. 2006. Acanthamoeba Keratitis Treatment. American Academy of Ophthalmology.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2017. Acanthamoeba Keratitis Fact Sheet for Healthcare Professionals.
5. Stothard, D. R., Hay, J., Schroeder-Diedrich, J. M., Seal, D. V. & Byers, T. J. 1999. Fluorescent oligonucleotide probes for clinical and environmental detection of Acanthamoeba and the T4 18S rRNA gene sequence type. *Journal of clinical microbiology*, 37, 2687-93.
6. Seal, D. V. 2003. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye (London, England)*, 17, 893-905.
7. Arnalich-Montiel, F., Lumbreras-Fernández, B., Martín-Navarro, C. M., Valladares, B., Lopez-Velez, R., Morcillo-Laiz, R. & Lorenzo-Morales, J. 2014. Influence of Acanthamoeba Genotype on Clinical Course and Outcomes for Patients with Acanthamoeba Keratitis in Spain. *Journal of clinical microbiology*, 52, 1213-6.
8. Gupta, S. & Das, S. R. 1999. Stock cultures of free-living amebas: effect of temperature on viability and pathogenicity. *The Journal of parasitology*, 85, 137-9.
9. De Jonckheere, J. & van de Voorde, H. 1976. Differences in destruction of cysts of pathogenic and nonpathogenic Naegleria and Acanthamoeba by chlorine. *Applied and environmental microbiology*, 31, 294-7.
10. Brown, T. J. & Cursons, R. T. 1977. Pathogenic free-living amebae (PFLA) from frozen swimming areas in Oslo, Norway. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 9, 237-40.
11. Aksozek, A., McClellan, K., Howard, K., Niederkorn, J. Y. & Alizadeh, H. 2002. Resistance of Acanthamoeba castellanii cysts to physical, chemical, and radiological conditions. *The Journal of parasitology*, 88, 621-3.
12. Mazur, T., Hadaś, E. & Iwanicka, I. 1995. The duration of the cyst stage and the viability and virulence of Acanthamoeba isolates. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ)*, 46, 106-8.

13. Meltendorf, C. & Duncker, G. 2011. Akanthamöben-Keratitis. *Klin Monbl Augenheilkd*, 228, R29-R43.
14. Tanaka, Y., Suguri, S., Harada, M., Hayabara, T., Suzumori, K. & Ohta, N. 1994. Acanthamoeba-specific human T-cell clones isolated from healthy individuals. *Parasitology research*, 80, 549-53.
15. Alizadeh, H., Apte, S., El-Agha, M. S., Li, L., Hurt, M., Howard, K., Cavanagh, H. D., McCulley, J. P. & Niederkorn, J. Y. 2001. Tear IgA and serum IgG antibodies against Acanthamoeba in patients with Acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 20, 622-7.
16. Randag, A. C., van Rooij, J., van Goor, A. T., Verkerk, S., Wisse, R. P. L., Saelens, I. E. Y., Stoutenbeek, R., van Dooren, B. T. H., Cheng, Y. Y. Y. & Eggink, C. A. 2019. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. *PloS one*, 14, e0222092.
17. Bharathi, J. M., Srinivasan, M., Ramakrishnan, R., Meenakshi, R., Padmavathy, S. & Lalitha, P. N. 2007. A study of the spectrum of Acanthamoeba keratitis: a three-year study at a tertiary eye care referral center in South India. *Indian journal of ophthalmology*, 55, 37-42.
18. Jiang, C., Sun, X., Wang, Z. & Zhang, Y. 2015. Acanthamoeba Keratitis: Clinical Characteristics and Management. *The Ocular Surface*, 13, 164-8.
19. Atta, S., Singh, R. B., Samanthapudi, K., Perera, C., Omar, M., Nayyar, S., Kowalski, R. P. & Jhanji, V. 2023. Clinical Characterization and Outcomes of Culture- and Polymerase Chain Reaction-Negative Cases of Infectious Keratitis. *Diagnostics*, 13, 2528.
20. Lu, N.-J., Kang, Q. & Dhubhghaill, S. N. 2022. Acanthamoeba Keratitis After Corneal Refractive Surgery: A Case Series and Literature Review. *Journal of Refractive Surgery Case Reports*, 2, e32-e7.
21. Stapleton, F., Bakkar, M., Carnt, N., Chalmers, R., Vijay, A. K., Marasini, S., Ng, A., Tan, J., Wagner, H., Woods, C. & Wolffsohn, J. S. 2021. CLEAR - Contact lens complications. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 44, 330-67.
22. Nielsen, S. E., Ivarsen, A. & Hjortdal, J. 2020. Increasing incidence of Acanthamoeba keratitis in a large tertiary ophthalmology department from year 1994 to 2018. *Acta ophthalmologica*.
23. Bacon, A. S., Frazer, D. G., Dart, J. K., Matheson, M., Ficker, L. A. & Wright, P. 1993. A review of 72 consecutive cases of Acanthamoeba keratitis, 1984-1992. *Eye (London, England)*, 7 (Pt 6), 719-25.
24. Mingo-Botín, D., Zamora, J., Arnalich-Montiel, F. & Muñoz-Negrete, F. J. 2020. Characteristics, Behaviors, and Awareness of Contact Lens Wearers Purchasing Lenses Over the Internet. *Eye & contact lens*, 46, 208-13.

25. Szentmary, N., Goebels, S., Matoula, P., Schirra, F. & Seitz, B. 2012. [Acanthamoeba keratitis--a rare and often late diagnosed disease]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 229, 521-8.
26. Radford, C. F., Lehmann, O. J. & Dart, J. K. 1998. Acanthamoeba keratitis: multicentre survey in England 1992-6. National Acanthamoeba Keratitis Study Group. *The British journal of ophthalmology*, 82, 1387-92.
27. Johnston, S. P., Sriram, R., Qvarnstrom, Y., Roy, S., Verani, J., Yoder, J., Lorick, S., Roberts, J., Beach, M. J. & Visvesvara, G. 2009. Resistance of Acanthamoeba cysts to disinfection in multiple contact lens solutions. *Journal of clinical microbiology*, 47, 2040-5.
28. Salducci, M. 2020. Current Trends in Treating Acanthamoeba Keratitis: A Brief Narrative Review. *Pakistan Journal of Ophthalmology*, 36.
29. Wang, Y., Jiang, L., Zhao, Y., Ju, X., Wang, L., Jin, L., Fine, R. D. & Li, M. 2023. Biological characteristics and pathogenicity of Acanthamoeba. *Frontiers in microbiology*, 14, 1147077.
30. Bouheraoua, N., Gaujoux, T., Goldschmidt, P., Chaumeil, C., Laroche, L. & Borderie, V. M. 2013. Prognostic factors associated with the need for surgical treatments in acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 32, 130-6.
31. Radford, C. F., Minassian, D. C. & Dart, J. K. 2002. Acanthamoeba keratitis in England and Wales: incidence, outcome, and risk factors. *The British journal of ophthalmology*, 86, 536-42.
32. Petrillo, F., Tortori, A., Vallino, V., Galdiero, M., Fea, A. M., De Sanctis, U. & Reibaldi, M. 2024. Understanding Acanthamoeba Keratitis: An In-Depth Review of a Sight-Threatening Eye Infection. *Microorganisms*, 12.
33. McAllum, P., Bahar, I., Kaiserman, I., Srinivasan, S., Slomovic, A. & Rootman, D. 2009. Temporal and seasonal trends in Acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 28, 7-10.
34. Brittni A. Scruggs, M., PhD; Tyler S. Quist, MD; Jorge L. Salinas, MD; Mark A. Greiner, MD 2019. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) - Notes from the Field: Acanthamoeba Keratitis Cases — Iowa, 2002–2017.
35. Page, M. A. & Mathers, W. D. 2013. Acanthamoeba keratitis: a 12-year experience covering a wide spectrum of presentations, diagnoses, and outcomes. *Journal of ophthalmology*, 2013, 670242.
36. Lakhundi, S., Khan, N. A. & Siddiqui, R. 2014. The effect of environmental and physiological conditions on excystation of Acanthamoeba castellanii belonging to the T4 genotype. *Parasitology research*, 113, 2809-16.
37. Ménard-Szczebara, F., Berthelot, N., Cavereau, D., Sandrine, O., Hechard, Y., Sarroca, V., Riviere, D. & Mazoua, S. 2008. Ecology of free-amoebae in real in-house water networks. *European Journal of Water Quality*, 39.

38. LeChevallier, M. W., Prosser, T. & Stevens, M. 2024. Opportunistic Pathogens in Drinking Water Distribution Systems—A Review. *Microorganisms*, 12, 916.
39. Panjwani, N. 2010. Pathogenesis of acanthamoeba keratitis. *The Ocular Surface*, 8, 70-9.
40. Clarke, D. W. & Niederkorn, J. Y. 2006. The pathophysiology of Acanthamoeba keratitis. *Trends in parasitology*, 22, 175-80.
41. Hadas, E. & Mazur, T. 1993. Proteolytic enzymes of pathogenic and non-pathogenic strains of Acanthamoeba spp. *Tropical medicine and parasitology : official organ of Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft and of Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ)*, 44, 197-200.
42. Niederkorn, J. Y., Alizadeh, H., Leher, H. & McCulley, J. P. 1999. The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. *Microbes and infection*, 1, 437-43.
43. Lorenzo-Morales, J., Khan, N. A. & Walochnik, J. 2015. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite (Paris, France)*, 22, 10.
44. Tu, E. Y., Joslin, C. E., Sugar, J., Booton, G. C., Shoff, M. E. & Fuerst, P. A. 2008. The relative value of confocal microscopy and superficial corneal scrapings in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 27, 764-72.
45. Dart, J. K. G., Papa, V., Rama, P., Knutsson, K. A., Ahmad, S., Hau, S., Sanchez, S., Franch, A., Birattari, F., Leon, P., Fasolo, A., Kominek, E. M., Jadczyk-Sorek, K., Carley, F., Hossain, P. & Minassian, D. C. 2024. The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1. *Ophthalmology*, 131, 277-87.
46. Tu, E. Y. 2014. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol*, 28, 182-7.
47. List, W., Glatz, W., Riedl, R., Mossboeck, G., Steinwender, G. & Wedrich, A. 2021. Evaluation of Acanthamoeba keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years. *Scientific reports*, 11, 1036.
48. Dart, J. K. G., Saw, V. P. J. & Kilvington, S. 2009. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. *American Journal of Ophthalmology*, 148, 487-99.e2.
49. Wilhelmus, K. R., Jones, D. B., Matoba, A. Y., Hamill, M. B., Pflugfelder, S. C. & Weikert, M. P. 2008. Bilateral acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol*, 145, 193-7.
50. Moore, M. B., McCulley, J. P., Luckenbach, M., Gelender, H., Newton, C., McDonald, M. B. & Visvesvara, G. S. 1985. Acanthamoeba Keratitis Associated With Soft Contact Lenses. *American Journal of Ophthalmology*, 100, 396-403.
51. Awwad, S. T., Petroll, W. M., McCulley, J. P. & Cavanagh, H. D. 2007. Updates in Acanthamoeba keratitis. *Eye & contact lens*, 33, 1-8.

52. Alfawaz, A. 2011. Radial keratoneuritis as a presenting sign in acanthamoeba keratitis. *Middle East African journal of ophthalmology*, 18, 252-5.
53. Papathanassiou, M. & Gartry, D. 2007. Sterile corneal ulcer with ring infiltrate and hypopyon after recurrent erosions. *Eye*, 21, 124-6.
54. Kremer, I., Cohen, E. J., Eagle, R. C., Jr., Udell, I. & Laibson, P. R. 1994. Histopathologic evaluation of stromal inflammation in Acanthamoeba keratitis. *The CLAO journal : official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 20, 45-8.
55. Herz, N. L., Matoba, A. Y. & Wilhelmus, K. R. 2008. Rapidly progressive cataract and iris atrophy during treatment of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology*, 115, 866-9.
56. Kelley, P. S., Dossey, A. P., Patel, D., Whitson, J. T., Hogan, R. N. & Cavanagh, H. D. 2006. Secondary glaucoma associated with advanced acanthamoeba keratitis. *Eye & contact lens*, 32, 178-82.
57. Moshari, A., McLean, I. W., Dodds, M. T., Damiano, R. E. & McEvoy, P. L. 2001. Chorioretinitis after keratitis caused by Acanthamoeba: case report and review of the literature. *Ophthalmology*, 108, 2232-6.
58. Sun, X., Zhang, Y., Li, R., Wang, Z., Luo, S., Gao, M., Deng, S., Chen, W. & Jin, X. 2006. Acanthamoeba keratitis: clinical characteristics and management. *Ophthalmology*, 113, 412-6.
59. Büchele, M. L. C., Nunes, B. F., Filippin-Monteiro, F. B. & Caumo, K. S. 2023. Diagnosis and treatment of Acanthamoeba Keratitis: A scoping review demonstrating unfavorable outcomes. *Contact lens & anterior eye : the journal of the British Contact Lens Association*, 46, 101844.
60. Szentmáry, N., Shi, L., Daas, L. & Seitz, B. 2020. Diagnostics and management approaches for Acanthamoeba keratitis. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 8, 227-36.
61. Lindsay, R. G., Watters, G., Johnson, R., Ormonde, S. E. & Snibson, G. R. 2007. Acanthamoeba keratitis and contact lens wear. *Clinical & experimental optometry*, 90, 351-60.
62. Franch, A., Knutsson, K. A., Pedrotti, E., Fasolo, A., Bertuzzi, F., Birattari, F., Bonacci, E., Leon, P. E., Papa, V., submitted. Treatment of Acanthamoeba keratitis with polyhexanide (PHMB) 0.08% monotherapy in clinical practice: a series of 11 cases.
63. Purvin, V., Kawasaki, A. & Jacobson, D. M. 2001. Optic Perineuritis: Clinical and Radiographic Features. *Arch Ophthalmol* 119, 1299-306.
64. Roszkowska, A. M., Wylęgała, A., Gargano, R., Spinella, R., Inferrera, L., Orzechowska-Wylęgała, B. & Aragona, P. 2021. Impact of corneal parameters, refractive error and age on density and morphology of the subbasal nerve plexus fibers in healthy adults. *Scientific reports*, 11, 6076.

65. Shah, Y. S., Stroh, I. G., Zafar, S., Zhang, N., Sriparna, M., Shekhawat, N., Ghos, Z., Srikumaran, D. & Woreta, F. A. 2021. Delayed diagnoses of Acanthamoeba keratitis at a tertiary care medical centre. *Acta ophthalmologica*, 99, 916-21.
66. Szentmáry, N., Fries, F. N., Daas, L., Shi, L., Laurik, K. L., Langenbucher, A. & Seitz, B. 2020. [Chameleon-Like Corneal Disorders: Acanthamoeba Keratitis]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 237, 754-60.
67. Kogel, J. 2019. *Leben in Dunkelheit*.
68. Varacalli, G., Di Zazzo, A., Mori, T., Dohlman, T. H., Spelta, S., Coassin, M. & Bonini, S. 2021. Challenges in Acanthamoeba Keratitis: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 942.
69. Carnt, N. A., Man, R. E. K., Fenwick, E. K., Lamoureux, E. L. & Keay, L. J. 2022. Impact of Acanthamoeba Keratitis on the Vision-Related Quality of Life of Contact Lens Wearers. *Cornea*, 41, 206-10.
70. Bonini, S., Di Zazzo, A., Varacalli, G. & Coassin, M. 2021. Acanthamoeba Keratitis: Perspectives for Patients. *Current Eye Research*, 46, 771-6.
71. Daas, L., Szentmáry, N., Eppig, T., Langenbucher, A., Hasenpus, A., Roth, M., Saeger, M., Nölle, B., Lippmann, B., Böhringer, D., Reinhard, T., Kelbsch, C., Messmer, E., Pleyer, U., Roters, S., Zhivov, A., Engelmann, K., Schrecker, J., Zumhagen, L., Thieme, H., Darawsha, R., Meyer-ter-Vehn, T., Dick, B., Görsch, I., Hermel, M., Kohlhaas, M. & Seitz, B. 2015. Das Deutsche Akanthamöbenkeratitis-Register. *Der Ophthalmologe*, 112, 752-63.
72. Buchele, M. L. C., Wopereis, D. B., Casara, F., de Macedo, J. P., Rott, M. B., Monteiro, F. B. F., Bazzo, M. L., dos Reis Spada, F., dos Santos, J. I. & Caumo, K. S. 2018. Contact lens-related polymicrobial keratitis: Acanthamoeba spp. genotype T4 and Candida albicans. *Parasitology research*, 117, 3431-6.
73. Hoffman, J. J., Dart, J. K. G., De, S. K., Carnt, N., Cleary, G. & Hau, S. 2022. Comparison of culture, confocal microscopy and PCR in routine hospital use for microbial keratitis diagnosis. *Eye (London, England)*, 36, 2172-8.
74. Chidambaram, J. D., Prajna, N. V., Larke, N. L., Palepu, S., Lanjewar, S., Shah, M., Elakkiya, S., Lalitha, P., Carnt, N., Vesaluoma, M. H., Mason, M., Hau, S. & Burton, M. J. 2016. Prospective Study of the Diagnostic Accuracy of the In Vivo Laser Scanning Confocal Microscope for Severe Microbial Keratitis. *Ophthalmology*, 123, 2285-93.
75. Kanavi, M. R., Javadi, M., Yazdani, S. & Mirdehghanm, S. 2007. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea*, 26, 782-6.
76. Konstantopoulos, A., Kuo, J., Anderson, D. & Hossain, P. 2008. Assessment of the Use of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Microbial Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*, 146, 534-42.e2.

77. Yamazaki, N., Kobayashi, A., Yokogawa, H., Ishibashi, Y., Oikawa, Y., Tokoro, M. & Sugiyama, K. 2014. In Vivo Imaging of Radial Keratoneuritis in Patients with Acanthamoeba keratitis by Anterior-Segment Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 121, 2153-8.
78. Young Min, P., Jong Soo, L., Ji-Myong, Y., Jong Moon, P., Seong-Wook, S., In-Young, C. & Seong Jae, K. 2018. Comparison of anterior segment optical coherence tomography findings in acanthamoeba keratitis and herpetic epithelial keratitis. *International Journal of Ophthalmology*, 11, 1416-20.
79. Lehmann, O. J., Green, S. M., Morlet, N., Kilvington, S., Keys, M. F., Matheson, M. M., Dart, J. K., McGill, J. I. & Watt, P. J. 1998. Polymerase chain reaction analysis of corneal epithelial and tear samples in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39, 1261-5.
80. Qvarnstrom, Y., Visvesvara, G. S., Sriram, R. & da Silva, A. J. 2006. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, and Naegleria fowleri. *Journal of clinical microbiology*, 44, 3589-95.
81. Thompson, P. P., Kowalski, R. P., Shanks, R. M. & Gordon, Y. J. 2008. Validation of real-time PCR for laboratory diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Journal of clinical microbiology*, 46, 3232-6.
82. Roth, M., Balasiu, A., Daas, L., Holtmann, C., Servera, A., Walckling, M., MacKenzie, C. R., Fuchsluger, T. A. & Geerling, G. 2023. Impact of implementation of polymerase chain reaction on diagnosis, treatment, and clinical course of Acanthamoeba keratitis. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 261, 1951-9.
83. Bell, A. S. & Ranford-Cartwright, L. C. 2002. Real-time quantitative PCR in parasitology. *Trends in parasitology*, 18, 338-42.
84. Sharma, S., Athmanathan, S., Ata-Ur-Rasheed, M., Garg, P. & Rao, G. N. 2001. Evaluation of immunoperoxidase staining technique in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Indian journal of ophthalmology*, 49, 181-6.
85. Elhardt, C., Schweikert, R., Hartmann, L. M., Vounotrypidis, E., Kilani, A., Wolf, A. & Wertheimer, C. M. 2023. The role of the calcofluor white staining in the diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Journal of ophthalmic inflammation and infection*, 13, 23.
86. Whitehouse, G., Reid, K., Hudson, B., Lennox, V. A. & Lawless, M. A. 1991. Corneal biopsy in microbial keratitis. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, 19, 193-6.
87. Goh, J. W. Y., Harrison, R., Hau, S., Alexander, C. L., Tole, D. M. & Avadhanam, V. S. 2018. Comparison of In Vivo Confocal Microscopy, PCR and Culture of Corneal Scrapes in the Diagnosis of Acanthamoeba Keratitis. *Cornea*, 37, 480-5.
88. Garg, P., Kalra, P. & Joseph, J. 2017. Non-contact lens related Acanthamoeba keratitis. *Indian journal of ophthalmology*, 65, 1079-86.

89. Papa, V., Rama, P., Radford, C., Minassian, D. C. & Dart, J. K. G. 2020. Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different antiamebic therapies in 227 cases. *The British journal of ophthalmology*, 104, 575-81.
90. Carnt, N., Minassian, D. C. & Dart, J. K. G. 2022. Acanthamoeba Keratitis Risk Factors for Daily Wear Contact Lens Users: A Case-Control Study. *Ophthalmology*, 130, 48-55.
91. HEOR Value Hub 2024. Indirect Treatment Comparisons Of Clinical Resolution Rates at 12 Months For Polihexanide 0.8 mg/ml vs Current Treatments in Acanthamoeba Keratitis - Summary report. In: SIFI SpA (ed.).
92. SIFI S.p.A. 2024. Systematic Literature Review - Data on file.
93. Chew, H. F., Yildiz, E. H., Hammersmith, K. M., Eagle, R. C., Jr., Rapuano, C. J., Laibson, P. R., Ayres, B. D., Jin, Y. P. & Cohen, E. J. 2011. Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 30, 435-41.
94. D'Aversa, G., Stern, G. A. & Driebe, W. T., Jr. 1995. Diagnosis and successful medical treatment of Acanthamoeba keratitis. *Arch Ophthalmol*, 113, 1120-3.
95. Amoils, S. P. & Heney, C. 1999. Acanthamoeba keratitis with live isolates treated with cryosurgery and fluconazole. *Am J Ophthalmol*, 127, 718-20.
96. Iovieno, A., Miller, D., Ledee, D. R. & Alfonso, E. C. 2014. Cysticidal activity of antifungals against different genotypes of Acanthamoeba. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58, 5626-8.
97. Sandwell and West Birmingham Hospitals - NHS Trust 2013. Ophthalmic Infections - Guidelines for the Management of Acanthamoeba Keratitis.
98. Irish Pharmacy Union *Medicines Shortages Update* [Online].
99. Patel, N. V., Mathur, U., Sawant, S., Acharya, M. & Gandhi, A. 2023. Three Consecutive Cases of Ocular Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Toxicity Due to Compounding Error. *Cureus*, 15, e38540.
100. Brooks, J. G., Jr., Coster, D. J. & Badenoch, P. R. 1994. Acanthamoeba keratitis. Resolution after epithelial debridement. *Cornea*, 13, 186-9.
101. Ting, D. S. J., Henein, C., Said, D. G. & Dua, H. S. 2021. Amniotic membrane transplantation for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11, 13007.
102. Szentmáry, N., Goebels, S., Bischoff, M. & Seitz, B. 2012. [Photodynamic therapy for infectious keratitis]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 109, 165-70.
103. Berra, M., Galperín, G., Boscaro, G., Zarate, J., Tau, J., Chiaradia, P. & Berra, A. 2013. Treatment of Acanthamoeba keratitis by corneal cross-linking. *Cornea*, 32, 174-8.

104. Bacon, A. S., Dart, J. K., Ficker, L. A., Matheson, M. M. & Wright, P. 1993. Acanthamoeba keratitis. The value of early diagnosis. *Ophthalmology*, 100, 1238-43.
105. Walochnik, J., Duchêne, M., Eibl, H. & Aspöck, H. 2003. [Treatment of Acanthamoeba keratitis: possibilities, problems, and new approaches]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 115 Suppl 3, 10-7.
106. Kam, K. W., Yung, W., Li, G. K. H., Chen, L. J. & Young, A. L. 2017. Infectious keratitis and orthokeratology lens use: a systematic review. *Infection*, 45, 727-35.
107. Verhelst, D., Koppen, C., Van Looveren, J., Meheus, A., Tassignon, M.-J. & Group, t. B. K. S. 2006. Contact lens-related corneal ulcers requiring hospitalization: A 7-year retrospective study in Belgium. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 84, 522-6.
108. Khunkitti, W., Lloyd, D., Furr, J. R. & Russell, A. D. 1996. The lethal effects of biguanides on cysts and trophozoites of Acanthamoeba castellanii. *J Appl Bacteriol*, 81, 73-7.
109. Seal, D. 2003. Treatment of Acanthamoeba keratitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 1, 205-8.
110. Firdessa, R., Good, L., Amstalden, M. C., Chindera, K., Kamaruzzaman, N. F., Schultheis, M., Roger, B., Hecht, N., Oelschlaeger, T. A., Meinel, L., Luhmann, T. & Moll, H. 2015. Pathogen- and Host-Directed Antileishmanial Effects Mediated by Polyhexanide (PHMB). *PLoS Negl Trop Dis*, 9, e0004041.
111. Horner, I. J., Kraut, N. D., Hurst, J. J., Rook, A. M., Collado, C. M., Atilla-Gokcumen, G. E., Maziarz, E. P., Liu, X. M., Merchea, M. M. & Bright, F. V. 2015. Effects of Polyhexamethylene Biguanide and Polyquaternium-1 on Phospholipid Bilayer Structure and Dynamics. *J Phys Chem B*, 119, 10531-42.
112. Chindera, K., Mahato, M., Sharma, A. K., Horsley, H., Kloc-Muniak, K., Kamaruzzaman, N. F., Kumar, S., McFarlane, A., Stach, J., Bentin, T. & Good, L. 2016. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. *Scientific reports*, 6, 23121.
113. Sowlati-Hashjin, S., Carbone, P. & Karttunen, M. 2020. Insights into the Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Mechanism of Action on Bacterial Membrane and DNA: A Molecular Dynamics Study. *J Phys Chem B*, 124, 4487-97.
114. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR® - Stand: 08/2024.
115. Papa, V., van der Meulen, I., Rottey, S., Sallet, G., Overweel, J., Asero, N., Minassian, D. C. & Dart, J. K. G. 2022. Safety and tolerability of topical polyhexamethylene biguanide: a randomised clinical trial in healthy adult volunteers. *The British journal of ophthalmology*, 106, 190-6.
116. Di Zazzo, A., De Gregorio, C. & Coassin, M. 2024. Novel Effective Medical Therapy for Acanthamoeba Keratitis. *Eye & contact lens*, 50, 279-81.

117. European Medicines Agency (EMA) 2008. Public Summary of Orphan Designation of Polihexanide for the treatment of Acanthamoeba Keratitis.
118. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products 2024. Orphan Maintenance Assessment Report - Akantior (polihexanide) - Treatment of Acanthamoeba keratitis - EU/3/07/498.
119. Orphanet 2024. Amöbenkeratitis ORPHA: 67043.
120. Orphanet Report Series 2023. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data - Number 1 November 2023.
121. Arzbach, V. 2014. Hornhautinfektion Amöben im Auge. *Pharmazeutische Zeitung vom 01.04.2014*.
122. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2021. Sources of Information and Risk Factors - Acanthamoeba keratitis
123. Jasim, H., Grzeda, M., Foot, B., Tole, D. & Hoffman, J. J. 2024. Incidence of Acanthamoeba Keratitis in the United Kingdom in 2015: A Prospective National Survey. *Cornea*, 43, 269-76.
124. Walochnik, J., Scheikl, U. & Haller-Schober, E. M. 2015. Twenty years of acanthamoeba diagnostics in Austria. *The Journal of eukaryotic microbiology*, 62, 3-11.
125. Zhang, Y., Xu, X., Wei, Z., Cao, K., Zhang, Z. & Liang, Q. 2023. The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Journal of infection and public health*, 16, 841-52.
126. Statistisches Bundesamt 2024. 15. koordinierte Bevölkerungsberechnung für Deutschland. Varinate 2 (G2, L2, W2).
127. Euromcontact 2023. Annual statistics reports - Tables.
128. Zentralverband der Augenoptiker und Optometristen (ZVA) 2019. Brillenstudie 2019.
129. SIFI S.p.A. 2024. Berechnungsschritte der Zielpopulation.
130. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	Patientenindividuell unterschiedlich		
Beispielhafte Berechnung gemäß Modul 4				
Intensive 19-tägige Behandlungsphase				
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	16-mal pro Tag in 1-stündigen Abständen, nur tagsüber, über fünf Tage	80	5
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	8-mal pro Tag in 2-stündigen Abständen, nur tagsüber, über sieben Tage	56	7
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	6-mal pro Tag in 3-stündigen Abständen, nur tagsüber, über sieben Tage	42	7
Folgebehandlung				
AKANTIOR® Median	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	4-mal pro Tag in 4-stündigen Abständen bis zur Heilung ³	404	101 ²
<p>¹ Angaben beziehen sich auf Gabe pro ein Auge.</p> <p>² Patientenindividuelle Behandlungsdauer je nach benötigter Zeit bis zu Heilung: 120 Tage Median Behandlungsdauer: 120 (Gesamtbehandlungsdauer) – 19 (Intensivbehandlung) = 101 [1]</p> <p>³ Maximale Behandlungsdauer 12 Monate laut Fachinformation.</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>AKANTIOR® ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist nicht erforderlich, weshalb an dieser Stelle und in allen folgenden Tabellen dieses Abschnitts ausschließlich die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

AKANTIOR® ist zugelassen zur Behandlung der Akanthamöben-Keratitis bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Patienten werden bis zur Heilung mit AKANTIOR® behandelt. Die Zeit bis zur Heilung hängt von mehreren, patientenindividuellen Faktoren ab, sodass insgesamt von einer patientenindividuellen Behandlungszeit bis zur Heilung ausgegangen werden kann. Als Annäherung wird die mediane Behandlungsdauer von 120 Tagen herangezogen [1].

Laut Fachinformation soll AKANTIOR® zunächst in einer 19-tätigen Intensivbehandlung angewendet werden. Diese startet mit 16 Tropfen pro Tag in 1-stündigen-Abständen (nur tagsüber) über fünf Tage. Gefolgt von 8 Tropfen pro Tag in 2-stündigen-Abständen (nur tagsüber) über weitere 7 Tage. Die intensive Behandlungsphase wird abgeschlossen mit 6 Tropfen pro Tag in 3-stündigen-Abständen (nur tagsüber) über weitere sieben Tage. Das dargestellte Dosierungsschema bezieht sich auf die Behandlung von einem Auge, da die überwiegende Mehrheit der Patienten nur ein betroffenes Auge hat [2-4]. Eine Packung enthält jeweils 30 (PZN: 19414141) oder 120 (PZN: 19414158) Einzeldosisbehältnisse, ein Tropfen aus einem Einzeldosisbehältnis entspricht einer Dosis [5].

Nach der Intensivbehandlungsphase findet die Folgebehandlung statt. Diese besteht aus 4 Tropfen 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. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Studie 120 Tage [1; 5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben- Keratitis (ab 12 Jahren)	Patientenindividuell unterschiedlich	
Beispielhafte Berechnung gemäß Modul 4			
Intensive 19-tätige Behandlungsphase			
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben- Keratitis (ab 12 Jahren)	16-mal pro Tag in 1- stündigen Abständen, nur tagsüber, über fünf Tage	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben- Keratitis (ab 12 Jahren)	8-mal pro Tag in 2- stündigen Abständen, nur tagsüber, über sieben Tage	7
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben- Keratitis (ab 12 Jahren)	6-mal pro Tag in 3- stündigen Abständen, nur tagsüber, über sieben Tage	7
Folgebehandlung			
AKANTIOR® Median	Patienten mit Akanthamöben- Keratitis (ab 12 Jahren)	4-mal pro Tag in 4- stündigen Abständen bis zur Heilung (max. 12 Monate) ²	101 ¹
¹ Patientenindividuelle Behandlungsdauer je nach benötigter Zeit bis zu Heilung: 120 Tage Median Behandlungsdauer: 120 (Gesamtbehandlungsdauer) – 19 (Intensivbehandlung) = 101 [1] ² Maximale Behandlungsdauer 12 Monate laut Fachinformation. <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	Patientenindividuell unterschiedlich		
Beispielhafte Berechnung gemäß Modul 4				
Intensive 19-tägige Behandlungsphase				
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	5	16 Tropfen	1,48 Packungen ¹
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	7	8 Tropfen	
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	7	6 Tropfen	
Folgebehandlung				
AKANTIOR® Median	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	101 ²	4 Tropfen	3,37 Packungen ¹
¹ Hierbei handelt es sich um rechnerische Werte, durch die verfügbaren Packungsgrößen werden insgesamt fünf 120er Packungen benötigt und für die Berechnung der Gesamtkosten herangezogen ² Patientenindividuelle Behandlungsdauer je nach benötigter Zeit bis zu Heilung: 120 Tage Median Behandlungsdauer: 120 (Gesamtbehandlungsdauer) – 19 (Intensivbehandlung) = 101 [1] Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Verbrauch pro Gabe und gesamter Behandlung:

Die Behandlungsdauer von AKANTIOR® richtet sich nach dem Zeitpunkt der Heilung, beträgt aber maximal 12 Monate.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von AKANTIOR® wurde gemäß Fachinformation ermittelt. Demzufolge beginnt die Therapie mit einer 19-tägigen Intensivbehandlung und einer anschließenden Folgebehandlung. Das Behandlungsschema lautet gemäß Fachinformation:

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) für weitere 101 Tage (120 Tage Gesamtdauer, Median „Zeit bis zur Heilung“ aus der durchgeführten Studie) und nicht länger als 12 Monate [1; 5].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
AKANTIOR® PZN: 19 414 141	AKANTIOR® 30 Stk. AVP: 8.754,00 € pro Packung	8.255,35 € [2,00 € ¹ ; 496,65 € ²]
AKANTIOR® PZN: 19 414 158	AKANTIOR® 120 Stk. AVP: 34.843,02 € pro Packung	32.854,42 € [2,00 € ¹ ; 1.986,60 € ²]
¹ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V i. H. v. 2,00 € pro Packung ² Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben des Arzneimittels wurden gemäß Herstellerangaben gelistet.

Es entstehen für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Kosten in Höhe des angegebenen AVP von 34.843,02 € abzüglich des Herstellerrabattes (7 %) und des Apothekenabschlags (2,00 €).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung

sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	Keine	Keine	Keine
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Anwendung von AKANTIOR® werden keine weiteren GKV-Leistungen benötigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Nicht zutreffend
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben beruhen auf der aktuellen Fachinformation [5]. Es sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig, welche im Zusammenhang mit der Behandlung mit AKANTIOR[®] anfallen. Für mit AKANTIOR[®] fallen keine spezifischen Kosten für die Diagnostik laut Fachinformation an.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
AKANTIOR [®]	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	Patientenindividuell unterschiedlich			
Beispielhafte Berechnung gemäß Modul 4					
Intensive 19-tägige Behandlungsphase					
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	48.734,06 €	Nicht-zutreffend	Nicht-zutreffend	48.734,06 €
Folgebehandlung					
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	110.719,40 €	Nicht-zutreffend	Nicht-zutreffend	110.719,40 €
Gesamtkosten					
AKANTIOR®	Patienten mit Akanthamöben-Keratitis (ab 12 Jahren)	164.272,10 €	Nicht-zutreffend	Nicht-zutreffend	164.272,10 € ¹
¹ Durch die verfügbaren Packungsgrößen ergeben sich Gesamtkosten basierend auf einem Verbrauch von 5 Packungen mit jeweils 120 Einzeldosisbehältnissen Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.					

Patienten werden mit AKANTIOR® bis zur Heilung behandelt, dementsprechend sind die realen Arzneimittelkosten patientenindividuell unterschiedlich. Wird exemplarisch die mediane

Behandlungsdauer von 120 Tagen herangezogen, ergeben sich rechnerisch Arzneimittelkosten von 164.272,10 € [1].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist AKANTIOR® bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Für Patienten, die aufgrund einer fortgeschrittenen Akanthamöben-Keratitis dringend eine Augenoperation benötigen, ist AKANTIOR® ebenfalls kontraindiziert [5]. Angaben, wie viele Patienten von Kontraindikationen betroffen sein könnten, liegen nicht vor.

Therapieabbrüche

In der Phase 3-Studie 043/SI, welche der Zulassung zugrunde lag, brachen 9 Patienten (13,6 %) die Therapie mit AKANTIOR®, davon 7 Patienten (77,8 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Versorgungssituation und Patientenpräferenzen AKANTIOR® ist das erste in der EU zugelassene Arzneimittel für die Indikation der Akanthamöben-Keratitis. Als Fertigarzneimittel ist es standardisiert sicher und schnell verfügbar.

Wie im Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, kommen rechnerisch 5 – 211 Patienten (auf GKV-Patienten bezogen) ab dem Alter von 12 Jahren mit Akanthamöben-Keratitis für die Behandlung mit AKANTIOR® infrage. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch ein theoretisches, maximales Patientenpotenzial in Deutschland dar. Daher lässt sich keine valide Zahl zu dem tatsächlichen Versorgungsanteil von AKANTIOR® in Deutschland treffen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und -modus sind aus der Fachinformation von AKANTIOR® entnommen [5]. Die Kosten für AKANTIOR® basieren auf Herstellerangaben.

Alle Berechnungsschritte zur Ermittlung der Kosten der Therapie sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [6].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. SIFI S.p.A. 2022. ODAK Phase 3 (043/SI) - Clinical Study Report - Tabelle 14.3.1.1
2. List, W., Glatz, W., Riedl, R., Mossboeck, G., Steinwender, G. & Wedrich, A. 2021. Evaluation of Acanthamoeba keratitis cases in a tertiary medical care centre over 21 years. *Scientific reports*, 11, 1036.
3. Dart, J. K. G., Saw, V. P. J. & Kilvington, S. 2009. Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis and Treatment Update 2009. *American Journal of Ophthalmology*, 148, 487-99.e2.
4. Wilhelmus, K. R., Jones, D. B., Matoba, A. Y., Hamill, M. B., Pflugfelder, S. C. & Weikert, M. P. 2008. Bilateral acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol*, 145, 193-7.
5. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR® - Stand: 08/2024.
6. SIFI S.p.A. 2024. Polihexanid Preisberechnung.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung stammen aus der Fachinformation (Angaben zu den Abschnitten beziehen sich auf die Fachinformation des Arzneimittels) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

AKANTIOR® 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® 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® 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 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 3-14 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 3-14: In Studie 043/SI beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis Augeninfektion
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Augenschmerzen Okuläre Hyperämie
	Häufig	Hornhautperforation Sehverschlechterung Ulzerative Keratitis Defekte des Hornhautepithels

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Hornhautinfiltrate Keratitis punctata Tränen Bindehauthyperämie 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im zentralen Zulassungsverfahren für AKANTIOR[®] wurde kein Annex IV des EPAR erstellt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (siehe Anhang IId: Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) [2].

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anwendung von AKANTIOR® gemäß den Angaben in der Fachinformation stellt eine qualitätsgesicherte Anwendung sicher [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der EPAR verwendet [1-3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR® - Stand: 08/2024.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels AKANTIOR®.
3. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2024. European Public Assessment Report - AKANTIOR.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
---	Keine besonderen ärztlichen Leistungen erforderlich.	---	---

Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation mit dem Stand 08/2024 [1]. Gemäß der Fachinformation fallen keine GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von AKANTIOR® an.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. SIFI S.p.A. 2024. Fachinformation AKANTIOR® - Stand: 08/2024.