

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

polihexanide

AKANTIOR 0,8 mg/mL,

collyre en solution en récipient unidose

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 septembre 2025

- Kératite amibienne
- Adulte, adolescent, enfant à partir de 12 ans
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la kératite amibienne à Acanthamoeba, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans.

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu de : – l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL, sur des critères cliniquement pertinents de morbidité et sur la qualité de vie ; – l'absence de démonstration robuste d'une non-infériorité par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL ; AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre en solution en récipient unidose, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des kératites amibiennes à Acanthamoeba, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle ²	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude ODAK	8
3.2.2 Qualité de vie	11
3.2.3 Données issues des comparaisons indirectes	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données de l'étude ODAK	12
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)	12
3.3.3 Données issues du RCP	12
3.4 Modification du parcours de soins	12
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	15
5.6 Autres recommandations de la Commission	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « AKANTIOR est indiqué pour le traitement de la kératite amibienne (kératite à <i>Acanthamoeba</i>) chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	polihexanide (S01AX24) AKANTIOR 0,8 mg/mL, collyre en solution en récipient unidose – 30 récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) suremballée(s)/surpochée(s) de 0,3 mL (CIP : 34009 303 018 1 4) – 120 (4 x 30) récipients unidoses polyéthylène basse densité (PEBD) suremballée(s)/surpochée(s) de 0,3 mL (emballage multiple) (CIP : 34009 303 018 2 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SIFI FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 22/08/2024.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes en ophtalmologie (PRS) Statut particulier – Médicament orphelin (14/11/2007)
Posologie dans l'indication évaluée	Pour l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans : « La dose recommandée est de 1 goutte d'AKANTIOR dans l'œil affecté, suivant le schéma posologique ci-dessous : – Phase de traitement intensif pendant 19 jours : • 16 fois par jour, toutes les heures, en journée uniquement, pendant cinq jours • 8 fois par jour, toutes les 2 heures, en journée uniquement, pendant les sept jours suivants • 6 fois par jour, toutes les 3 heures, en journée uniquement, pendant les sept jours suivants – Phase de poursuite du traitement : • 4 fois par jour, toutes les 4 heures, jusqu'à la guérison (c.-à-d. cicatrisation de la cornée, absence d'inflammation cornéenne ou absence de signe d'infection), sans dépasser un maximum de 12 mois. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anti-infectieux ophtalmologique de la classe des biguanides.
Mécanisme d'action	Le polihexanide agit aussi bien sur les formes trophozoïtes actives que sur les formes kystiques dormantes d' <i>Acanthamoeba</i> . Le polihexanide possède un mécanisme d'action à double cible impliquant :

	– la rupture des membranes cellulaires d'<i>Acanthamoeba</i>, – la liaison à l'ADN chromosomique d'<i>Acanthamoeba</i>, bloquant ainsi le processus de réplication de l'ADN. Ce mécanisme se limite aux cellules d'<i>Acanthamoeba</i> car le polihexanide ne pénètre pas le noyau des cellules des mammifères.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : – Demande de prise en charge en cours dans l'indication de l'AMM en Allemagne, Pays-Bas, Espagne et Italie. Pour les Etats-Unis : – AKANTIOR (polihexanide) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Autre information	A noter qu'AKANTIOR (polihexanide) a fait l'objet d'une première autorisation d'accès compassionnel (AAC) le 24 juillet 2024 (CHU Rouen) dans l'indication « Kératite amibienne chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 12 ans »¹. Cinq autres autorisations d'accès compassionnelle ont été accordées par l'ANSM : une fin octobre 2024 au CH d'Arras, une en avril 2025 au CH de Laval, trois en juin 2025 (deux au CHU Rouen et une au CHU Lyon). AKANTIOR (polihexanide) n'a pas fait l'objet d'une demande d'accès précoce au remboursement.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 mai 2025. • Dates d'auditions du laboratoire : 23 juillet 2025 et 10 septembre 2025. • Date d'adoption de l'avis définitif : 10 septembre 2025. – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie²

La kératite amibienne à *Acanthamoeba* est une infection oculaire parasitaire rare, sévère et progressive, mettant en jeu le pronostic visuel. Elle est plus fréquemment unilatérale et survient le plus souvent chez des sujets jeunes et immunocompétents. Le port de lentilles de contact constitue le principal facteur de risque.

Cette infection oculaire résulte de l'invasion parasitaire du tissu cornéen via une lésion cornéenne préexistante ; la perte de l'intégrité de l'épithélium cornéen semble être une condition nécessaire à la survenue d'une kératite amibienne.

¹ ANSM, Liste des spécialités en accès dérogatoire – Akantior, 2024. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/akantior> [consulté en ligne le 28/04/2025].

² Gueudry J., Favennec L., Muraine M. Chapitre 24 - Kératites amibiennes. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie – Infection en ophtalmologie (2024).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

L'infection à *Acanthamoeba* est souvent d'apparition brutale³. Les premiers symptômes de la maladie étant très peu spécifiques et communs à un certain nombre d'autres infections ophtalmiques bactériennes, virale ou fongiques (douleur oculaire, photophobie, larmoiement). Le diagnostic de la maladie est difficile et entraîne souvent un retard dans la prise en charge des patients⁴.

Le diagnostic de kératite amibienne doit être évoqué devant toute kératite survenant après un traumatisme tellurique ou suivi d'une exposition avec de l'eau contaminée, notamment chez les porteurs de lentilles de contact, et devant tout retard de réponse thérapeutique à un traitement de première intention antibactérien ou antiviral. Plusieurs examens peuvent être réalisés afin de confirmer la suspicion clinique : la microscopie confocale *in vivo*, diagnostic microbiologique (examen direct du produit de grattage cornéen et l'amplification génomique par *polymérase chain reaction* (PCR) d'*Acanthamoeba*)².

La kératite amibienne aux stades précoces est caractérisée par une atteinte épithéliale prédominante (kératite ponctuée superficielle, pseudodentrites, infiltrats épithéliaux ou sous épithéliaux, périnévrite, ulcération cornéenne superficielle). La maladie évolue ensuite vers une atteinte plus profonde de la cornée, stromale et endothéliale, avec notamment l'apparition d'infiltrats annulaires, d'ulcères stromaux, d'un hypopion².

A un stade tardif, après plusieurs semaines/mois d'évolution, la kératite amibienne peut évoluer vers une néovascularisation cornéenne, une perforation cornéenne ou une fonte stromale ; ces complications peuvent conduire à la cécité et nécessiter des actes chirurgicaux à des fins thérapeutiques ou de réhabilitation cornéenne².

Dès le début de l'infection, en raison des symptômes associés, la kératite à *Acanthamoeba* impacte fortement la qualité de vie des patients. En effet, la douleur intense, possiblement insomniante et persistante est fortement invalidante pour les patients et affecte les activités quotidiennes et professionnelles. Dans les stades tardifs, sans traitement, plusieurs complications peuvent survenir telle que la cécité et peuvent impacter la qualité de vie des patients.

La gravité de la maladie est corrélée au délai entre l'apparition des premiers symptômes et le début d'une prise en charge adaptée. Au-delà de 18 jours à 1 mois, le pronostic visuel se dégrade et la nécessité d'un geste chirurgical augmente.

Épidémiologie⁵

En Europe, l'incidence peut être estimée entre 1 à 3 cas par million d'habitant par an.

2.2 Prise en charge actuelle²

L'objectif du traitement de la kératite à *Acanthamoeba* est l'élimination des kystes et des trophozoïtes du tissu cornéen, la résolution de l'inflammation et le maintien de l'intégrité anatomique⁶.

³ Semaha S. Les kératites infectieuses : manifestations cliniques et prise en charge. 2021. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/MEM-UNIV-AMU/dumas-03096612>

⁴ Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, et al. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PloS One. 2019;14(9):e0222092.

⁵ EMA, Orphan Maintenance Assessment Report, Akantior (polihexanide) du 31/05/2024 ; disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/akantior-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [consulté en ligne le 17/04/2025]

⁶ Maycock NJR, Jayaswal R. Update on Acanthamoeba Keratitis: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. Cornea. Mai 2016;35(5):713-20.

Le traitement est instauré dès qu'une kératite amibienne est suspectée, après la réalisation de prélèvements microbiologiques, sans attendre le diagnostic de certitude.

La première ligne de traitement repose sur une approche médicale. En cas d'échec, un traitement chirurgical peut être envisagé.

A l'heure actuelle, aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de la kératite amibienne à *Acanthamoeba*.

Il n'existe pas de recommandations internationales, ni de consensus validé de prise en charge thérapeutique. En l'absence de standard de traitement reconnu et de protocole standardisé, l'approche thérapeutique est empirique. Elle est fonction de l'expérience de l'ophtalmologue et de la disponibilité des options thérapeutiques utilisées.

La plupart des protocoles comportent une bithérapie associant une solution de biguanide (polyhexaméthylène biguanide PHMB, réalisé en préparation magistrale à une concentration de 0,2 mg/mL ou chlorhexidine 0,2 mg/mL ou picloxydine) et une solution de diamidine (hexamidine 1 mg/mL ou propamidine 1 mg/mL). En France, l'association PHMB 0,02 % et l'hexamidine 0,1 % est le plus souvent utilisée.

Dans certains cas, une antibiothérapie locale à large spectre est mise en place afin de réduire la flore bactérienne, substrat pour l'amibe et de prévenir le risque de surinfection bactérienne.

La kératite amibienne au stade plus avancé, avec atteinte stromale, peut nécessiter, en plus de l'association de collyres précédemment citée, l'introduction de voriconazole par voie orale ou en collyre (préparation magistrale pour cette dernière). En cas d'utilisation par voie systémique, une surveillance des effets secondaires fréquents, notamment hépatiques ou neurologiques, et son dosage plasmatique sont nécessaires.

Quel que soit le protocole mise en place, le traitement doit être maintenu pendant plusieurs mois en respectant une décroissance progressive des collyres.

En cas de complications cornéennes dues à l'évolution péjorative de la pathologie, des interventions chirurgicales peuvent être réalisées (greffe de membrane amniotique, recouvrement conjonctival).

En cas de séquelle cornéenne, des chirurgies à visée de réhabilitation visuelle peuvent être pratiquée à distance de la fin des traitements (type kératoplastie lamellaire ou transfixiante).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'AKANTIOR (polihexanide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes et enfants âgés de plus de 12 ans et atteints de kératite amibienne à *Acanthamoeba*.

→ Traitements médicamenteux

A l'heure actuelle, aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de la kératite amibienne à *Acanthamoeba*, à l'exception d'AKANTIOR.

Les traitements suivants, en préparations hospitalières ou utilisés hors AMM en pratique clinique, sont ainsi considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- Biguanides :
 - polyhexaméthylène biguanide (PHMB ou polihexanide) 0,02 % en collyre préparé en pharmacies hospitalières. Cependant, les formulations ne sont pas standardisées et leur accessibilité à l'ensemble des patients français peut être hétérogène,

- chlorhexidine 0,02 % en collyre préparé en pharmacies hospitalières,
- VITABACT (picloxydine) en collyre, un antiseptique des infections superficielles de l'œil.

Il est à noter que les biguanides sont généralement utilisés comme désinfectants, antiseptiques ou conservateurs.

- Les diamidines :
 - DESOMEDINE 0,1 % (hexamidine) en collyre, un antiseptique utilisé dans les infections bactériennes de l'œil,
 - BROLENE 0,1 % (propamidine) en collyre, disponible dans le cadre d'un accès compassionnel en cas d'abcès ou kératite amibienne avérés avec caractérisation, ou d'abcès cornéen avec suspicion d'amibes⁷.

A noter que des isolats cliniquement résistants ont été rapportés pour la propamidine et l'hexamidine, ce qui fait qu'elles sont déconseillées en monothérapie².

La kératite amibienne au stade plus avancé, avec atteinte stromale, peut nécessiter, en plus de l'association de biguanides et de diamidine, l'introduction de voriconazole (antifongique triazolé) par voie orale ou en collyre (préparation magistrale pour cette dernière). Se situant dans la stratégie de prise en charge de la kératite amibienne à un stade tardif, le voriconazole n'est pas considéré comme CCP.

➔ Traitements non-médicamenteux

En cas de séquelle cornéenne, des chirurgies à visée de réhabilitation visuelle peuvent être pratiquée à distance de la fin des traitements (type kératoplastie lamellaire ou transfixiante). Se situant au dernier recours, ces chirurgies ne sont pas considérées comme des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles, bien qu'elles soient utilisées en préparation hospitalière ou hors-AMM dans la pratique courante.

Il persiste donc un besoin médical de disposer de médicaments efficaces et bien tolérées, pour permettre une prise en charge plus optimale des patients atteints de cette maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide) repose principalement sur une étude de phase III (ODAK, NCT03274895) versus l'association polihexanide 0,2 mg/mL et propamidine 1 mg/mL, randomisée en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes et des enfants âgés de 12 ans ou plus et ayant une kératite amibienne.

Le laboratoire a également fourni les données issues de plusieurs comparaisons indirectes.

⁷ ANSM, Liste des spécialités en accès dérogatoire – Brolene, publié initialement en 2018 et mis à jour en 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/brolene> [consulté en ligne le 28/04/2025].

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ODAK

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du polihexanide 0,8 mg/mL par rapport à l'association polihexanide 0,2 mg/mL et propamidine 1 mg/mL, sur le de taux de résolution clinique à 12 mois, des adultes et des enfants âgés de 12 ans ou plus et ayant une kératite amibienne.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 12 mois maximum.

Dates de recrutement (1^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 17/08/2017 – 18/06/2021.

L'analyse principale a eu lieu le 08/10/2021.

L'étude était conçue comme une étude de supériorité avec la possibilité de tester la non-infériorité si l'hypothèse de supériorité n'était pas confirmée conformément aux exigences de la directive de l'European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patients âgés de 12 ans et plus,
- signes cliniques compatibles avec une kératite amibienne :
 - lésions épithéliales : kératopathie ponctuée épithéliale, infiltrats épithéliaux, défauts épithéliaux, ulcères épithéliaux dendritiques ;
 - lésions extracornéennes : inflammation limbique, inflammation sclérale antérieure diffuse ou nodulaire ;
 - lésions stromales : infiltrats périneuraux, infiltrats stromales antérieurs, œdème cornéen disciforme, ulcération stromale, abcès en anneau ;
 - lésions de la chambre antérieure : précipités kératiques, hypopion ;
 - signes tardifs : mydriase fixe, cataracte mature,
- kératite à *Acanthamoeba* confirmée au microscope.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- antécédent de traitement médicamenteux ayant des effets sur *Acanthamoeba* incluant les biguanides (polihexanide, chlorhexidine) et les diamidines (propamidine, hexamidine) ;
- patient nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique pour une sclérite associée à *Acanthamoeba* ;
- patient nécessitant une intervention chirurgicale urgente pour une kératite à *Acanthamoeba* avancée dans l'un des deux yeux.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe polihexanide 0,8 mg/mL** : polihexanide 0,8 mg/mL + placebo, par voie ophtalmique dans l'œil affecté jusqu'à résolution et pendant 1 an maximum après la randomisation.
- **Groupe comparateur** : association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL par voie ophtalmique dans l'œil affecté jusqu'à résolution et pendant 1 an maximum après la randomisation (hors AMM).

Dans les deux groupes de traitements, le protocole d'administration était le suivant :

- Jour 0 à 5 : une goutte toutes les heures (16 gouttes / jour) pendant 5 jours ;
- Jour 6 à 12 : une goutte toutes les 2 heures (8 gouttes / jour) pendant 7 jours ;
- Jours 13 à 19 : une goutte toutes les 3 heures (6 gouttes / jour) pendant 7 jours ;
- Jour 20 et plus : une goutte 4 fois par jour jusqu'à résolution (maximum 1 an).

Critères de jugement

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant une résolution clinique de la kératite amibienne à 12 mois, défini comme le pourcentage de patients guéris 30 jours après l'arrêt des traitements de l'étude et ce dans les 12 mois suivant la randomisation.

Si la supériorité n'était pas démontrée, il était possible de tester la non-infériorité à partir de l'IC_{90%} de la différence entre les 2 traitements, obtenu à partir de l'analyse de supériorité. La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC_{90%} était supérieure à la marge de non-infériorité de -0,2.

Critères de résolution clinique :

- Absence d'inflammation de la cornée (y compris les infiltrats sous-épithéliaux, les infiltrats stromaux et l'œdème) nécessitant un traitement, avec un épithélium cornéen cicatrisé et une coloration ponctuelle minimale (au maximum 10 points équivalent à un grade 1 selon l'échelle d'Oxford⁸) ;
- Absence ou légère inflammation conjonctivale (y compris injection bulbaire, œdème bulbaire, hyperémie tarsienne) : une légère inflammation conjonctivale était acceptable si elle était liée à d'autres affections concomitantes telles que la blépharite ;
- Absence d'inflammation du limbe, de la sclère ou d'inflammation de la chambre antérieure ;
- Absence de rechute dans les 30 jours suivant l'arrêt de tous les traitements topiques et systémiques administrés pour la kératite à *Acanthamoeba*.

Un suivi de 60 jours a été réalisé pour vérifier les rechutes tardives.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Populations d'analyse :

Population ITT : ensemble des patients randomisés ayant un diagnostic confirmé de kératite à *Acanthamoeba*. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité.

Population PP : patients n'ayant aucune déviation majeure au protocole rapportée ou identifiée comme susceptible d'avoir un impact sur l'analyse principale de l'efficacité.

Effectifs et caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 135 patients a été randomisé dans l'étude (69 dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et 66 dans le groupe polihexanide 0,2 mg/mL + propamidine, dont un patient n'ayant pas reçu le traitement de l'étude). Parmi ces patients, 127 avaient un diagnostic confirmé de kératite à *Acanthamoeba* et ont été inclus dans la population ITT (66 dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et 61 dans le

⁸ Le score d'Oxford a pour principe de coter l'atteinte de la surface oculaire dans sa globalité. Ce score est déterminé par l'observation de l'imprégnation de la fluorescéine par la cornée. A noter que la fluorescéine ne colore pas les cellules épithéliales, ainsi, en présence de coloration, cela indique l'absence de cellules épithéliales en raison d'une lésion. La sévérité de l'atteinte de la surface oculaire est ainsi quantifiée et comprend 6 stades de gravité croissants, allant de 0 à 5, le stade 5 correspondant à une kératite sévère.

groupe polihexanide 0,2 mg/mL + propamidine). Des déviations majeures au protocole ont été rapportées chez 8 patients (4 dans chacun des groupes) qui n'ont pas été inclus dans la population PP. Par conséquent, 119 patients ont été inclus dans la population PP.

Le pourcentage de patient ayant arrêté précocement l'étude a été de 15,2 % dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et de 11,5 % dans le groupe polihexanide 0,2 mg/mL + propamidine (population ITT). La raison principale était la survenue d'événements indésirables (respectivement 11 % et 11,5 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes.

L'âge moyen était de 36,5 ans et plus de la moitié de la population était constituée de patients de sexe féminin (58,2 %).

La majorité des patients (65,8 %) avait une kératite de stade 2 (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Stade de kératite à *Acanthamoeba* – Population ITT

	Groupe expérimental (N=66)	Groupe comparateur actif expérimental (N=61)	Total (N=127)
Stade de kératite à <i>Acanthamoeba</i>			
Stade 1	14 (21,2)	8 (13,1)	22 (17,3)
Stade 2	41 (62,1)	46 (75,4)	87 (65,8)
Stade 3	11 (16,7)	7 (11,5)	18 (14,2)

Stade 1 : présence d'une épithéliopathie cornéenne uniquement

Stade 2 : définie par la présence de ≥1 défauts épithéliaux cornéens, d'un infiltrat pérynéurial ou d'un infiltrat stromal en plus de l'épithéliopathie cornéenne

Stade 3 : présence d'anneau immunitaire (infiltrat annulaire) et d'une ou plusieurs caractéristiques du stade 2

Traitements antérieurs

Le pourcentage des patients ayant reçu précédemment un traitement par corticoïdes était de 20,9 % (24,6 % dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et 16,9 % dans le groupe polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL).

Résultats sur le critère de jugement principal – pourcentage de patients ayant une résolution clinique de la kératite amibienne à 12 mois (avec guérison confirmée 30 jours après l'arrêt du traitement)

Le polihexanide 0,8 mg/mL n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL, sur le pourcentage de patients ayant une résolution clinique à 12 mois : **84,8 % vs 88,5 %, OR = 0,73, IC_{90%} = [0,30 ; 1,73], p = 0,544 (NS), population ITT.**

La différence entre les deux groupes était de -0,04 (soit -4 %) avec un IC_{90%} = [-0,14 ; 0,07]. La non-infériorité du polihexanide 0,8 mg/mL par rapport à l'association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL a été démontrée, la borne inférieure de l'IC_{90%} étant supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,2 (soit 20 %).

Les résultats chez la population PP ont été cohérents avec ceux chez la population en ITT : le pourcentage de patients ayant une résolution clinique à 12 mois a été de 87,1 % vs 89,5 %, OR = 0,79, IC_{90%} = [0,31 ; 2,04]. La différence entre les deux groupes était de -0,02 (soit -2 %) avec un IC_{90%} = [-0,13 ; 0,08].

3.2.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ODAK dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L⁹ et VFQ-25 (*Visual functioning questionnaire*)¹⁰. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.3 Données issues des comparaisons indirectes

Le laboratoire a également fourni les données issues de plusieurs comparaisons indirectes :

- une comparaison indirecte ayant comparé le polihexanide 0,8 mg/mL (étude ODAK) à l'absence de traitement anti-infectieux (données observationnelles de 56 patients non traités),
- plusieurs comparaisons indirectes versus les données de la publication de *Papa et al.* (2019)¹¹ :
 - polihexanide 0,8 mg/ml (ODAK) vs polihexanide 0,2 mg/ml plus diamidine,
 - polihexanide 0,2 mg/ml plus propamidine (ODAK) vs polihexanide 0,2 mg/ml plus diamidine,
 - polihexanide 0,2 mg/ml plus propamidine (ODAK) vs polihexanide 0,2 mg/ml propamidine.

Deux types de comparaisons indirectes effectuées sur des données individuelles de patients disponibles pour l'étude ODAK : pondération inverse par poids de recouvrement (*overlapping weights*, OW) et comparaison indirecte ajustée par appariement (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC).

Ces comparaisons indirectes sont considérées de faible niveau de preuve compte-tenu de nombreux biais identifiés, notamment :

- des différences importantes entre les périodes d'inclusion (juillet 1991- août 2012 pour *Papa et al.* (2019) et août 2017- juin 2021 pour l'étude ODAK), sur des sites différents,
- des données contrôles de qualité contestable : étude rétrospective, avec biais de sélection et de mesure potentiels [publication de *Papa et al.* (2019)], et un regroupement de séries de cas rapportés entre 1974 et 1995 pour les données historiques de 56 patients,
- une non-vérification des hypothèses sous-jacentes à l'utilisation de ces méthodes, notamment l'hypothèse de support commun (pour l'OW et la MAIC) et d'absence de facteurs de confusion non mesurés (violée dans la MAIC) avec une différence persistante sur le délai avant traitement, sources de biais résiduel dans l'estimation de l'effet thérapeutique.

Par conséquent, les résultats de ces comparaisons indirectes ne seront pas détaillés dans cet avis.

⁹ L'échelle EQ-5D-5L est une échelle générique d'évaluation de la qualité de vie composée de 5 items correspondants à 5 dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs et gênes, anxiété et dépression.

¹⁰ L'échelle NEI VFQ-25 est une échelle spécifique visant à évaluer l'impact de l'altération visuelle sur la qualité de vie à travers 12 dimensions : vision générale, difficulté dans les activités nécessitant une vision de près, difficulté dans les activités nécessitant une vision de loin, limitations sociales dues à la vision, limitations mentales dues à la vision, limitations d'activités dues à la vision, dépendance vis-à-vis des autres en raison de la vision, difficulté à conduire, limitations de la vision périphérique ou des couleurs, douleur / inconfort oculaire et état de santé général. Elle permet de calculer un score moyen pour chacune des 12 sous-échelles et un score total moyen. Le score total peut varier de 0 à 100, où 100 représente le meilleur fonctionnement possible et 0 le pire.

¹¹ Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different anti-amoebic therapies in 227 cases. Br J Ophthalmol. avr 2020;104(4):575-81.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de l'étude ODAK

Au total, 134 patients sur 235 patients randomisés ont reçu au moins une dose du traitement et ont été inclus dans la population de tolérance.

Le pourcentage de patients ayant rapporté la survenue d'au moins un effet indésirable (EI) a été de 44,9 % dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et de 44,6 % dans le groupe polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL. Les plus fréquemment rapportés ont été : douleur oculaire (respectivement 13,0 % et 10,8 %), hyperhémie oculaire (respectivement 11,6 % et 10,8 %), augmentation de la sécrétion lacrymale (respectivement 8,7 % et 3,1 %) et irritation oculaire (respectivement 1,4 % et 6,2 %).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude a été de 15,9 % dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL et de 10,8 % dans le groupe polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL. La raison principale a été la survenue d'un EI (respectivement 10,1 % et 10,8 %).

Deux patients ont eu recours à la greffe de cornée dans le groupe polihexanide 0,8 mg/mL dont un recours à la greffe considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude, et une greffe à cause d'infiltrats cornéens.

Aucun EI grave et aucun décès n'a été rapporté.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risque (PGR)

AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 0.3 du 05/03/2024). A la date du dépôt du dossier par le laboratoire, aucun risque n'a été rapporté.

3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus graves sont : la perforation cornéenne (1,4 %), le recours à la greffe de cornée (1,4 %) et les troubles visuels (1,4 %), qui peuvent également survenir dans le cadre de l'évolution naturelle de la maladie.

De très rares cas de calcification cornéenne ont été signalés en association avec l'utilisation de gouttes contenant des phosphates chez certains patients atteints de cornées gravement endommagées.

3.4 Modification du parcours de soins

AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide) est la première spécialité en collyre disposant d'une AMM dans le traitement de la kératite amibienne, devant être utilisée en monothérapie, qui vise à remplacer le traitement actuel par des préparations hospitalières de polihexanide utilisées en association avec une diamidine en collyre telle que la propamidine, ce qui pourrait modifier l'organisation des soins ou le parcours de soin du patient notamment dans les zones géographiques éloignées des centres hospitaliers disposant d'une pharmacie pouvant faire ces préparations hospitalières.

Cependant, compte des résultats d'efficacité et de tolérance actuellement disponibles, AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), n'est pas susceptible de modifier l'organisation des soins ou le parcours de soin du patient.

3.5 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite l'inscription d'AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre sans conservateur, dans le traitement de la kératite amibienne (kératite à *Acanthamoeba*) chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans, soit dans le périmètre de l'AMM.

A l'heure actuelle, aucun médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication, en France. Plusieurs traitements sont utilisés hors AMM dans cette indication.

L'efficacité d'AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide) a été évaluée comparativement à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL dans l'étude ODAK de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, chez des adultes et des enfants âgés de 12 ans ou plus et ayant une kératite amibienne. Les patients devaient avoir un diagnostic de kératite amibienne et ne devaient pas nécessiter un traitement urgent pour leur kératite. Les patients ayant reçu des traitements ayant des effets sur *Acanthamoeba* (incluant les biguanides et les diamidines) n'étaient pas inclus dans l'étude. Les patients inclus avaient majoritairement une kératite amibienne de stade 2 (65,8 %).

Le polihexanide 0,8 mg/mL n'a pas été supérieur à l'association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL, sur le pourcentage de patients ayant une résolution clinique (TRC) à 12 mois (avec guérison confirmée 30 jours après l'arrêt du traitement) : 84,8 % vs 88,5 %, OR = 0,73, IC_{90%} = [0,30 ; 1,73], p = 0,544 (NS), population ITT.

Si la supériorité n'était pas démontrée, il était possible de tester la non-infériorité. La non-infériorité du polihexanide 0,8 mg/mL par rapport à l'association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL a été démontrée dans la population ITT, la borne inférieure de l'IC_{90%} de la différence entre les traitements ayant été supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,2 (-20 %) : différence de -0,04 (soit -4 %) ; IC_{90%} = [-0,14 ; 0,07]. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans la population PP (différence de -0,02 (soit -2 %) ; IC_{90%} = [-0,13 ; 0,08]).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne peuvent pas être pris en compte.

Concernant la tolérance du traitement à l'étude, les effets indésirables sont principalement locaux (douleur oculaire, hyperhémie oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale et irritation oculaire). Aucun risque n'a été identifié dans le PGR.

Bien que la non-infériorité du polihexanide 0,8 mg/mL à l'association de polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL ait été démontrée dans les conditions définies dans l'étude ODAK, l'évaluation d'AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide) doit prendre en compte les éléments suivants :

- la marge de non-infériorité de -20 % choisie pour l'analyse de non-infériorité, non justifiée et non cliniquement pertinente, identique à la différence entre les traitements utilisée pour l'hypothèse de supériorité, engendre des incertitudes sur la conclusion de non-infériorité ;
- on ne dispose pas de données robustes sur des critères cliniques pertinents tels que le délai jusqu'à guérison, les complications, le pronostic visuel et sur la qualité de vie or celle-ci est fortement altérée en cas de kératite amibienne.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance présentées dans cet avis, l'impact supplémentaire d'AKANTIOR (polihexanide) par rapport aux protocoles de traitements actuellement utilisés en France, sur la morbidité et sur la qualité de vie, n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu :

- de l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL, sur des critères cliniquement pertinents de morbidité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence de démonstration robuste d'une non-infériorité par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL (cf. 4. Discussion) ;

AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre en solution en récipient unidose, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des kératites amibiennes à *Acanthamoeba*, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La kératite à *Acanthamoeba* est une maladie grave qui altère la qualité de vie des patients et pouvant mettre en jeu le pronostic visuel des patients.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ En l'état actuel des données, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi au regard des thérapies disponibles dans le traitement de la kératite amibienne à *Acanthamoeba*, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans, compte tenu :
 - de l'absence de supériorité démontrée par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL, sur des critères cliniquement pertinents et sur la qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration robuste d'une non-infériorité par rapport à l'association polihexanide à 0,2 mg/mL + propamidine à 1 mg/mL (cf. 4. Discussion).
- ➔ Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la kératite amibienne à *Acanthamoeba*, chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 12 ans au regards des thérapies disponibles (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et sur la qualité de vie,

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soins ou de vie du patient,

AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre en solution en récipient unidose, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre en solution en récipient unidose, est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription d'AKANTIOR 0,8 mg/mL (polihexanide), collyre en solution en récipient unidose, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.