

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Poliheksanid til behandling av Acanthamoeba keratitis

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: ukjent for aktuelt bruksområde, men finnes fra før registrert under ATC-koden D08AC05.

Virkestoffnavn: poliheksanid (polyheksametylenbiguanid)

Handelsnavn: -

Legemiddelform: Øyedråper

MT-søker/innehaver:
SIFI SpA. (1,2)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet:

1.4 Tag (merknad)

- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Øyesykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering
 Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](http://Legemiddelverkets.nettsider).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Acanthamoeba keratitis er en infeksjon i øyets hornhinne (kornea) forårsaket av parasitten (amøben) *Acanthamoeba*. *Acanthamoeba* er den vanligste amøben som finnes i naturen. Amøben er frittlevende, det vil si uten mellomvert, og den finnes utbredt i vann og jordsmonn og kan spres gjennom luften (via støv). Den smitter hovedsakelig ved kontakt gjennom skadet hud eller hornhinner, i sjeldne tilfeller gjennom nesen/luftveiene, og kan spres via blodbanen til hjernen. Amøben kan også gi infeksjoner i hud, bein, bihuler eller hjerne (granulomatøs amøbeencefalitt). Amøben kan forårsake opportunistiske infeksjoner hos immunsvekkede personer. Den smitter ikke fra person til person, og frisk hud eller uskadet hornhinne blir ikke infisert.

Inkubasjonstiden ved smitte er ikke kjent, men er antakelig flere uker. *Acanthamoeba keratitis* har ofte et raskt sykdomsforløp og kan gi alvorlig infeksjon med fare for ødeleggelse av hornhinnen, med intens smerte og påfølgende svekket syn og fare for blindhet dersom ikke tilfredsstillende behandlet. Langvarig infeksjon er en risikofaktor for behandlingssvikt.

Akantamøbeinfeksjon ble første gang påvist i Norge i 1991, som øyeinfeksjon hos bruker av kontaktlinser. Forekomsten av *Acanthamoeba keratitis* i Norge er ukjent, men sannsynligvis svært sjelden. Det er derfor usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden. Prevalensen av sykdommen i Europa er lav, og anslått til 7 tilfeller per 1 000 000 individer (1,3,4).

Dagens behandling

Det har fram til nå ikke vært noe markedsført legemiddel med godkjent bruksområde til behandling av *Acanthamoeba keratitis*, og det synes ikke å være noen etablert klinisk praksis knyttet til dette terapiområdet. Akantamøbeinfeksjon kan være vanskelig å behandle og krever ofte langvarig spesialistbehandling. Behandlingsmålet er å unngå synstap, og hornhinnetransplantasjon kan eventuelt være nødvendig (3). Poliheksanid (også kalt polyheksametylenbiguanid, PHMB), har gjennom mange år vært brukt antiseptisk og som desinfeksjonsmiddel, og virkestoffet inngår i rengjøringsvæsker for kontaktlinser. Et ikke-markedsført (uregistrert) preparat inneholdende poliheksanid (Lavasept) har vært brukt til å framstille øyedråper etter behov (*ex tempore*) til behandling av *Acanthamoeba keratitis* (5).

Ofte har man brukt ulike kombinasjoner av preparater i behandlingen av slike amøbeinfeksjoner, til tross for at det er usikkerhet om hva som er den optimale behandlingen, f.eks. poliheksanid eller klorheksidin i kombinasjon med propamidin eller heksamidin. Behandlingen administreres i form av øyedråper, med hyppig inndrypping innledningsvis og seponering av behandlingen over tre til fire uker. Fjerning av puss kan være nødvendig. Pasienter som har dårlig respons kan ha nytte av behandling med riboflavin administrert topikalt med tillegg av bestråling med ultrafiolett (UV) lys, eventuelt behandling med vorikonazol administrert topikalt. Tidlig bruk av steroider administrert topikalt forut for initiering av spesifikk antimikrobiell behandling har vært assosiert med dårligere behandlingsutbytte, og bør derfor unngås (4,5).

Virkningsmekanisme

Poliheksanid har antimikrobiell effekt gjennom en tosidig virkningsmekanisme:

- interagerer og ødelegger cellemembraner hos *Acanthamoeba*, noe som resulterer i lekkasje av viktige cellekomponenter og påfølgende celledød;
- gjennom DNA-binding. Etter å ha passert gjennom cellemembranen og inn i cellene skjer det en binding til og kondensering av DNA, og videre celledeling stopper opp (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Til behandling av *Acanthamoeba keratitis* (1,2)

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode
- Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie. Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under. Dette er en randomisert (1:1), dobbeltblindet, aktiv kontrollert fase III-studie som evaluerer effekt, sikkerhet og tolerabilitet av poliheksanid monoterapi med poliheksanid i kombinasjon med propamidin hos pasienter med Acanthamoeba keratitis.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) ≥12 år med Acanthamoeba keratitis (n=130)	0,08 % poliheksanid + placebo Administrert som øyedråper inntil kurert («clinical resolution»)	0,02 % poliheksanid + 0,1 % propamidin Administrert som øyedråper inntil kurert («clinical resolution»)	Andel pasienter som er kurert («clinical resolution rate») 30 dager etter avsluttet behandling, innen 12 måneder etter randomisering	NCT03274895 , EudraCTnr 2016-001823-30, 043/SI, Fase III	Estimert avsluttet i september 2021.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel av metoden internasjonalt (1).

4. Referanser

- 1) Polihexanide – Akantior - Acanthamoeba keratitis in patients aged 13 years and older. (Oppdatert juni 2022). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/polihexanide/>
- 2) EMA: polihexanide - Orphan - EMEA/H/C/005858. (12.09.2022). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-september-2022-meeting_en.pdf
- 3) Akantamøbeinfeksjon. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 27.04.2022). Tilgjengelig fra: <https://legehåndboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/protozoer-og-ormer/akantamobeinfeksjon>
- 4) UpToDate: Free-living amebas and Prototheca. (Oppdatert 25.05.2022). Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/5687#H13571788>
- 5) RELIS: Styrke av ex tempore fremstilte Lavasept øyedråper. (11.12.2002). Tilgjengelig fra: https://relis.no/sporsmal_og_svar/3-2217?source=relisdb
- 6) Chindera, K. et al. The antimicrobial polymer PHMB enters cells and selectively condenses bacterial chromosomes. Sci Rep 2016; 6:23121. <https://doi.org/10.1038/srep23121>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.11.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.