



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**AKANTIOR (poliheksanid)
we wskazaniu:
do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki
wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci
w wieku od 12 lat**

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2025

Nr: WS.425.1.2024.29

Data ukończenia: 05.02.2025 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	1
WYKAZ SKRÓTÓW	4
PODSUMOWANIE.....	6
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1. Przedmiot analizy	7
1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3. Wielkość populacji docelowej	8
1.4. Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5. Ocena siły interwencji.....	8
1.6. Ocena ekonomiczna	10
1.7. Ocena niepewności wnioskowania	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	11
2.1 Informacje podstawowe	11
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	12
2.2.1. Przeciwwskazania.....	12
2.2.2. Diagnostyka	12
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne.....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	16
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	17
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ..	17
3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich	18
3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	18
3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ.....	21
4.1 Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki	21
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	21
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	21
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	22
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	22
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	22

5.3	Opis badań	23
5.4	Kryteria populacji docelowej.....	26
5.5	Ocena jakości badań.....	29
5.5.1	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	29
5.5.2.	Opis komparatora.....	29
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	29
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	30
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	30
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	31
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	31
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	32
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	32
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	35
6.3	Podsumowanie siły interwencji	38
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	41
7.1	Dane wejściowe do modelu	41
7.2	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	41
7.2.1.	Założenia	41
7.2.2.	Dane wejściowe	41
7.2.3.	Wyniki	41
7.3.	Model farmakoekonomiczny	42
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	42
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej	44
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	45
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	45
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	45
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	45
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	45
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	45
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	45
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	46
9.1.	Populacja docelowa	46
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	46
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	46
10.	PIŚMIENNICTWO	47
11.	ZAŁĄCZNIKI	49
11.1.	Fragmenty EPAR	49
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	50

11.5. Strategie wyszukiwania	57
11.6. Diagram selekcji publikacji	59
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	59
11.8. Diagram selekcji HTA.....	59

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AK	zapalenie rogówki wywołane przez <i>Acanthamoeba</i> (ang. <i>Acanthamoeba keratitis</i>)
BAK	benzalkoniowy chlorek (ang. <i>benzalkonium chloride</i>)
BCVA	najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIOMS	Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. <i>The Council for International Organizations of Medical Sciences</i>)
CRR_12	wskaźnik klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji (ang. <i>clinical resolution rate at 12 months</i>)
CXD	chlorheksydyna
DALK	keratoplastyka warstwowa głęboka przednia (ang. <i>deep anterior lamellar keratoplasty</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol-5 Dimensions Questionnaire 5 Level</i>)
FAERS	system zgłaszania działań niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	pełny zestaw analityczny (ang. <i>full analysis set</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FSH	hormon folikulotropowy (ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HSV	wirus opryszczki (ang. <i>Herpes Simplex Virus</i>)
ITT	populacja zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IUD	wkładka wewnątrzmaciczna (ang. <i>intrauterine device</i>)
IUS	system uwalniający hormon wewnątrzmaciczny (ang. <i>intrauterine system</i>)
LAM	metoda laktacyjnego braku miesiączki (ang. <i>lactational amenorrhea method</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NHS	(ang. <i>National Health Service</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PHMB	poliheksanid
PK	keratoplastyka penetrująca (ang. <i>penetrating keratoplasty</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)

UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
VFQ-25	Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

PODSUMOWANIE

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Obecnie w Polsce, wg. Obwieszczenia MZ, brak jest refundowanych opcji zalecanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*.
- Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją w ramach importu docelowego propamidyny – substancji czynnej zalecanej przez wytyczne na równi z ocenianą technologią.
- Inne substancje zalecane przez wytyczne dostępne w Polsce:
 - Chlorheksydyna – substancja czynna zalecana przez wytyczne na równi z ocenianą technologią dostępna jako wyrób medyczny w postaci kropli 0,02%.
 - Inne dostępne substancje (nierefundowane w ocenianym wskazaniu): substancje przeciwbakteryjne (antybiotyki, fluorochinolony), glikokortykosteroidy, leki z grupy NLPZ.
 - Możliwość wykonania refundowanych leków recepturowych o działaniu odkażającym (azotan srebra).

2. Siła interwencji

Study 043/SI (poliheksanid 0,08%+placebo vs. poliheksanid 0,02%+propamidyna 0,1%)

- Skuteczność
 - Wyleczenie: wyniki CRR podobne w obu grupach (85% vs 89%), $p=0,544$; mediana czasu do wyleczenia dłuższa w ramieniu interwencji (140 vs 114 dni), $p=0,044$.
 - Drugorzędowe punkty końcowe (jakość życia, zmiany BCVA, uszkodzenia rogówki): wyniki były podobne między grupami, nie uzyskano różnicy wyników istotnej statystycznie.
 - Jakość życia: w obu grupach badania zaobserwowano poprawę wyników w zakresie VAS (ok. 18 vs 19 pkt.) i VFQ-25 (ok. 24 pkt. w obu grupach) od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie. Zmiany te były istotne statystycznie w obrębie danego ramienia ($p<0,0001$). Różnice wyników między grupą interwencji i komparatora nieistotne statystycznie.
- Bezpieczeństwo
 - Częstość występowania AEs wśród pacjentów w badaniu 043/SI była zbliżona pomiędzy grupami i wyniosła ok. 45%.
 - Najczęstsze AEs obejmowały: ból oka, przekrwienie oka, zwiększone łzawienie i podrażnienie oka.
 - Łącznie 13 AEs sklasyfikowano jako ciężkie (5,8% vs. 7,7%). Cztery spośród tych zdarzeń zostały dodatkowo zaklasyfikowane jako poważne według kryteriów CIOMS: perforacja rogówki, przeszczep rogówki oraz pogorszenie widzenia.
 - Nie zaobserwowano żadnych zgonów związanych z podawaniem leku Akantior.

Lim 2008 (poliheksanid 0,02% vs. chlorheksydyna 0,02%)

- Mimo, iż leczenie chlorheksydyną wykazało liczbowo lepsze wyniki we wszystkich ocenianych wskaźnikach w porównaniu do poliheksanidu, różnice wyników nie były statystycznie istotne.

3. Jakość dowodów naukowych

- Badanie rejestracyjne Study 043/SI – RCT III fazy; ogólne ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: pewne zastrzeżenia (2 z 5 domen).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - Poliheksanid (oceniana substancja czynna) w różnym stężeniu (0,08% vs. 0,02%) był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.
 - Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
 - Fakt, że ok. 75% pacjentów w przebiegu badania stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne.

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 60 (40–80).

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Akantior (poliheksanid) jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku od 12 lat. Substancja czynna leku – poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu, którego mechanizm działania obejmuje przerwanie błony komórkowej *Acanthamoeba*, prowadząc w ten sposób do lizy i śmierci komórki w wyniku wycieku jej niezbędnych składników. Ponadto, poliheksanid może wiązać się z DNA ameby, uszkodzając przy tym jej chromosomy i blokując proces replikacji DNA. Obecnie w Polsce nie ma refundowanych leków w ocenianym wskazaniu.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce dostępne są produkty o działaniu antyseptycznym zawierające poliheksanid w postaci płynów i żeli do stosowania na skórę. Poliheksanid występuje również jako składnik dodatkowy kropli do oczu, jednak w dużo mniejszym niż oceniane stężeniu, tj. 0,002%.

Lek Akantior posiada status leku sierocznego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* (ang. *Acanthamoeba keratitis*, AK) to rzadkie, bolesne i zagrażające wzrokowi zakażenie wywołane przez gatunki *Acanthamoeba*, które są wolno żyjącymi, powszechnie występującymi pierwotniakami spotykanymi w wodzie, kurzu i glebie. Częstość występowania choroby oszacowano na 1 do 4 przypadków na milion. Najczęściej dotyczy pacjentów młodych i w średnim wieku, którzy używają soczewek kontaktowych.

Uszkodzenie rozpoczyna się, gdy ameba dostaje się do oka, rozmnaża się i zaczyna odżywiać się rogówką, co prowadzi do waskularyzacji, bliznowacenia i perforacji rogówki. Mogą również wystąpić powikłania pozarogówkowe, takie jak zapalenie twardówki, martwica siatkówki, zaćma, jaskra i zanik tęczówki. Nielezione zakażenie może prowadzić do ślepoty lub konieczności przeszczepu rogówki.

Według wytycznych podstawą leczenia AK jest terapia z wykorzystaniem biguanidów (poliheksametylenu biguanidu i chlorheksydyny), często w połączeniu z diaminami (propamidyną lub heksamidyną). Dodatkowo, pacjentom z zaawansowanym zajęciem rogówki, które może prowadzić do utraty wzroku zaleca się zabieg keratoplastyki. We wspomaganiu leczenia AK, w zależności od sytuacji klinicznej, zaleca się również włączenie do terapii preparatów przeciwgrzybiczych, antybiotyków, NLPZ, glikokortykosteroidów oraz fluorochinolonów.

W opinii prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Rękaśa liczba nowych zachorowań na zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* w Polsce wynosi od 35 do 100 przypadków rocznie. Wskazano, iż dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, dostępne technologie medyczne obejmują roztwór chlorheksydyny oraz propamidynę, a w zaawansowanych stadiach choroby oraz przy braku odpowiedzi na zastosowane leczenie zachowawcze, dostępny jest również przeszczep rogówki. Z kolei wśród problemów związanych z aktualnie dostępnymi terapiami wskazano brak standaryzacji leczenia oraz znacznie ograniczoną dostępność stosowanych leków. Zdaniem eksperta koszt terapii produktem leczniczym Akantior jest wysoki.

Produkt leczniczy Akantior i substancja czynna poliheksanid nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez *Acanthamoeba* była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Brolene, w ramach importu docelowego. W uzasadnieniu podkreślono, iż mimo braku danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w przedmiotowym wskazaniu, opinie specjalistów jednoznacznie wskazały na jego użyteczność w leczeniu AK. Ocena AOTMiT dotyczyła węższej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjentów z nawracającym zapaleniem, owrzodzeniem rogówki spowodowanym przez *Acanthamoeba*.

Obecnie w Polsce, wg Obwieszczenia MZ, nie ma refundowanej opcji terapeutycznej dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Należy natomiast zwrócić uwagę, iż istnieje możliwość wykonania leków recepturowych o działaniu odkażającym (azotan srebra). Ponadto w aptece dostępne są (nierefundowane w ocenianym wskazaniu) preparaty zawierające inne substancje zalecane w leczeniu AK, tj. substancje przeciwbakteryjne (chlorheksydyna – substancja czynna zalecana przez wytyczne na równi z ocenianą technologią, antybiotyki, fluorochinolony), glikokortykosteroidy oraz leki z grupy NLPZ.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą skorzystać z interwencji chirurgicznej w postaci przeszczepu warstwowego lub drążącego rogówki z autoprzeszczepem, które należą do świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego w Polsce.

1.3. Wielkość populacji docelowej

Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 60 (40–80) chorych. Na podstawie informacji z ChPL Akantior stwierdzono, że czas terapii poliheksanidem nie może przekroczyć 12 miesięcy. W związku z powyższym, nie nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Ze względu na rzadki charakter choroby oraz brak szczegółowych danych dotyczących epidemiologii dla pacjentów z AK w Polsce, przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, ze względu na brak innej zarejestrowanej w leczeniu chorych z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba* w Polsce, w niniejszym oszacowaniu przyjęto, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Komentarz analityków

Zgodnie z przeglądem wcześniejszych ocen AOTMiT, przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez Acanthamoeba była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Ocena ta dotyczyła objęcia leku refundacją w ramach importu docelowego. Zgodnie z opinią eksperta zawartą w Rekomendacji Prezesa, w Polsce leczenia preparatem Brolene wymaga ok. 1500 pacjentów (w tym leczenia podtrzymującego po fazie aktywnego stanu zapalnego, czy po przeszczepie rogówki), a roczna zapadalność szacowana jest na ok. 500-700 nowych przypadków.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Akantior u pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*, oceniano w rejestracyjnym wieloośrodkowym, zaślepionym badaniu RCT III fazy Study 043/SI. Głównym ograniczeniem wynikającym z jego metodyki jest fakt, iż jako komparator w badaniu przyjęto terapię skojarzoną poliheksanidu 0,02% z propamidyną, przy czym poliheksanid 0,08% stanowi substancję czynną ocenianej technologii. Określony poziom dawki monoterapii w ramieniu interwencji opiera się na hipotezie, iż stężenie poliheksanidu powyżej 0,02% mg/ml może prowadzić do lepszej penetracji rogówki, co z kolei zwiększa skuteczność leczenia. Nie dostarczono jednak danych potwierdzających to założenie.

Dodatkowym ograniczeniem w badaniu Study 043/SI jest znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia, fakt iż ok. 75% pacjentów w przebiegu badania stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne, w tym m.in. fluorochinolony, kortykosteroidy oraz antybiotyki, a także ograniczone dane dotyczące populacji pediatrycznej – do badania włączono jedynie 3 pacjentów w wieku 12-18 lat.

1.5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie oceny skuteczności

Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego badania Study 043/SI wskazują, iż wskaźnik ustąpienia objawów klinicznych po 12 miesiącach od randomizacji (ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*, CRR_12) był nieco niższy dla 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo niż 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny i wyniósł odpowiednio ok. 85% vs 89%. Należy zaznaczyć, iż różnica wyników nie była istotna statystycznie ($p=0,544$). Mediana czasu do wyleczenia wynosiła 140 dni (95%CI: 117; 150) dla interwencji i 114 dni (95%CI: 91; 127) dla ramienia porównawczego, przy czym różnica między grupami leczenia była statystycznie istotna ($p=0,0442$). Dodatkowo, podczas 90-dniowego okresu obserwacji po zakończeniu terapii nie zaobserwowano nawrotu choroby u żadnego pacjenta.

W zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, tj. oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-5L i VFQ-25 [Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych, ang. *Visual Function Questionnaire*]), średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) oraz uszkodzeń rogówki, wyniki były podobne między grupami. W żadnym z powyższych punktów końcowych nie uzyskano różnicy wyników istotnej statystycznie.

Należy zaznaczyć, iż w obu grupach badania zaobserwowano poprawę wyników w zakresie kwestionariuszy oceny jakości życia od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie. W zakresie wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) poprawa wyniosła ok. 18 punktów w grupie interwencji i ok. 19 w grupie komparatora, natomiast w zakresie kwestionariusza VFQ-25 ok. 24 w obu grupach badania. Zmiany te były istotne statystycznie w obrębie danego ramienia ($p < 0,0001$).

Podsumowując, w głównym badaniu rejestracyjnym dla technologii Akantior nie wykazano wyższości (*superiority*) w stosunku do wybranego komparatora. Z uwagi na wątpliwości metodologiczne dotyczące hipotezy *non-inferiority*, oceniana technologia nie może być uznana za technologię o nie mniejszej skuteczności niż komparator.

Dodatkowo, wyniki skuteczności dla poliheksanidu uzyskane w badaniu rejestracyjnym porównano z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia – pacjenci ci zostali wyszukani w ramach systematycznego przeglądu literatury. Według danych historycznych, wskaźnik ustąpienia objawów klinicznych (CRR) wyniósł 19,6% – pozostałe 80,4% pacjentów wymagało zabiegu chirurgicznego. „Efekt badania” wynoszący 30,7% oszacowano na podstawie wyników zaobserwowanych dla wybranego leku porównawczego w badaniu Study 043/SI i rozszerzonym badaniu retrospektywnym Papa 2020. Różnica w CRR po 12 miesiącach między ocenianą technologią (dane z badania Study 043/SI) a nieleczonymi pacjentami (kontrola historyczna) bez uwzględnienia „efektu badania” wyniósł 65,2%, a po uwzględnieniu – 34,5%.

Interpretując powyższe zestawienie wyników należy mieć na uwadze heterogeniczność obu populacji, co stanowi jego istotne ograniczenie. Dodatkowo, występujące u pacjentów stadium choroby nie zostało opisane w żadnym z badań włączonych do przeglądu systematycznego (kontrola historyczna), natomiast pacjenci wymagający pilnej interwencji chirurgicznej byli wykluczani z badania Study 043/SI. Potencjalnie większa liczba pacjentów z zaawansowanym stadium choroby w kontroli historycznej mogła więc wpłynąć na obniżenie wyników CRR zgłoszonych w tej grupie.

Do analizy włączono również artykuł Lim 2008, który dotyczył porównania poliheksanidu, stosowanego w stężeniu mniejszym niż w ocenianej technologii tj. 0,02%, z chlorheksydyną w stężeniu 0,02%, podawanych w monoterapii w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u osób dorosłych. Na podstawie przedstawionych danych, stwierdzono, iż choć leczenie chlorheksydyną wykazało liczbowo lepsze wyniki we wszystkich ocenianych wskaźnikach, w porównaniu do poliheksanidu, różnice wyników nie były statystycznie istotne.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego Study 043/SI oraz badania wspierającego Study 042/SI przeprowadzonego wśród zdrowych ochotników. Oceniano wyniki uzyskane w grupie pacjentów otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo (interwencja) i pacjentów otrzymujących 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny (komparator) z badania 043/SI oraz wyniki z grupy uczestników otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI.

W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI częstość występowania jakiegokolwiek AE wyniosła ok. 59%. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów w badaniu 043/SI była zbliżona pomiędzy grupami (ok. 45%). Większość zdarzeń miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Większość AE zgłoszonych w badaniu 043/SI, w obu ramionach, dotyczyła zaburzeń w obrębie oka, wśród najczęściej występujących AEs wymieniano m.in. ból oka, przekrwienie oka, zwiększone łzawienie, podrażnienie oka oraz światłowstręt. Przy czym dwa ostatnie zdarzenia były zgłaszane częściej w grupie pacjentów leczonych 0,2 mg/ml poliheksanidu + propamidyna.

Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonów wśród pacjentów biorących udział w badaniach 042/SI oraz 043/SI. Łącznie 13 AEs sklasyfikowano jako poważne, w tym u 5,8% leczonych 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo oraz u 7,7% chorych leczonych w schemacie skojarzonym. Cztery spośród tych zdarzeń zostały dodatkowo zaklasyfikowane jako ciężkie według kryteriów CIOMS: perforacja rogówki (2 przypadki), przeszczep rogówki oraz pogorszenie widzenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo był podobny do profilu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny. W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo częściej, w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego, występowały AE prowadzące do przerwania leczenia. Warto mieć na uwadze, że w obu grupach pacjentów ta sama substancja czynna była częścią schematu leczenia, dlatego nie można jednoznacznie porównać ich profilu bezpieczeństwa. Brak jest również danych dotyczących stosowania poliheksanidu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

1.6. Ocena ekonomiczna

Roczny koszt terapii z wykorzystaniem poliheksanidu wyniósł ok. [REDACTED] PLN. Z kolei koszt terapii w oczekiwanym czasie do wyleczenia (140 dni) wyniósł ok. [REDACTED] PLN.

Komentarz analityków

Ze względu na brak celowanej i refundowanej terapii dla chorych z zapaleniem rogówki wywołanym przez Acanthamoeba w Polsce odstąpiono od szacowania kosztów komparatora.

Zgodnie z przeglądem wcześniejszych ocen AOTMiT, przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez Acanthamoeba była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Ocena ta dotyczyła objęcia leku refundacją w ramach importu docelowego. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa, w 2012-2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 3 zgody na refundację terapii produktem leczniczym Brolene, 0,1% roztwór kropli do oczu. Sprowadzone opakowania zostały zrefundowane, na łączną sumę ok. 760 PLN netto.

Ponadto, należy wspomnieć, iż w aptekach dostępny jest również nierefundowany wyrób medyczny Ocusept – krople do oczu zawierające chlorheksydynę 0,02%, którego koszt za jedno opakowanie dla pacjenta nie przekracza ok. 50 zł.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie kosztów terapii z zastosowaniem poliheksanidu, w czasie trwania wynoszącym 120 dni. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł ok. 164 tys. EUR (≈ 690 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach założono, że koszty terapii dotyczą leczenia jednego oka na pacjenta.

Z kolei, w wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akantior odnaleziono dwie informacje o trwających analizach w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod kątem historii leczenia, fakt, że poliheksanid w różnym stężeniu był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora, a także fakt, że większość pacjentów stosowało w trakcie badania inne leki okulistyczne) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Akantior, krople do oczu, roztwór w pojemniku jednodawkowym. Każdy ml roztworu zawiera 0,8 mg poliheksanidu (0,08% w/w). 20 poj. jednodawkowych 0,3 ml – nr GTIN: brak 30 poj. jednodawkowych 0,3 ml – nr GTIN: 08027864000580 120 poj. jednodawkowych 0,3 ml – nr GTIN: brak
Substancja czynna	Poliheksanid
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Akantior jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat. Kod ICD-10: H19.2 – Zapalenie rogówki lub zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu innych chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej Kod ICD-11: 1F50 – Akantameboza spowodowana <i>Acanthamoeba</i> , w tym: zapalenie rogówki i spojówki spowodowane przez <i>Acanthamoeba</i> Kod ORPHA: 67043 – Pełzakowate zapalenie rogówki
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka to 1 kropla produktu leczniczego Akantior podawana do chorego oka zgodnie z następującym schematem: <u>Faza intensywnego 19-dniowego leczenia:</u> • 16 razy na dobę w odstępie co godzinę, tylko w ciągu dnia, przez pięć dni; • 8 razy na dobę w odstępie co 2 godziny, tylko w ciągu dnia, przez kolejne siedem dni; • 6 razy na dobę w odstępie co 3 godziny, tylko w ciągu dnia, przez kolejne siedem dni. <u>Faza kontynuacji leczenia:</u> • 4 razy na dobę w odstępie co 4 godziny, do momentu wyleczenia (tj. wygojenie rogówki, brak stanu zapalnego rogówki lub brak oznak zakażenia) i przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy.
Droga podania	Roztwór do oczu
Mechanizm działania	Poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu i ma dwukierunkowy mechanizm działania, który obejmuje: • Przerwanie błony komórkowej <i>Acanthamoeba</i> – poliheksanid, naładowany dodatnio, wiąże się z dwuwarstwą fosfolipidową błony trofozoitów, naładowaną ujemnie, prowadząc do uszkodzenia błony, lizy i śmierci komórki w wyniku wycieku niezbędnych składników komórki. Poliheksanid może również przenikać przez ostiole otorbionej postaci <i>Acanthamoeba</i> w celu wywierania takiego samego działania. • Wiązanie z DNA – po przejściu przez błonę komórkową poliheksanid kondensuje się i uszkadza chromosomy <i>Acanthamoeba</i>. Lek wchodzi w silną interakcję z fosforanowym szkieletem DNA, blokując proces replikacji DNA ameby.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, inne leki przeciwinfekcyjne, kod ATC: S01AX24
Status leku sierocego	Tak Akantior został uznany przez KE za lek sierocy w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> w dniu 14 listopada 2007 roku. Nr oznaczenia UE: EU/3/07/498
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w al. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
Data dopuszczenia do obrotu	Data dopuszczenia do obrotu: 22.08.2024 r. Nr dopuszczenia do obrotu: 20 × 0,3 ml pojemników jednodawkowych leku Akantior: EU/1/24/1840/001 30 × 0,3 ml pojemników jednodawkowych leku Akantior: EU/1/24/1840/002 120 × 0,3 ml pojemników jednodawkowych leku Akantior: EU/1/24/1840/003

Podmiot odpowiedzialny	SIFI S.p.A. Via Ercole Patti, 36 95025 Aci Sant'Antonio (CT) Włochy
-------------------------------	--

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Akantior, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akantior-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.10.2024] oraz EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.10.2024].

Substancja czynna leku – poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu, którego mechanizm działania obejmuje przerwanie błony komórkowej *Acanthamoeba*, prowadząc w ten sposób do lizy i śmierci komórki w wyniku wycieku jej niezbędnych składników. Ponadto, poliheksanid może wiązać się z DNA ameby, uszkadzając przy tym jej chromosomy i blokując proces replikacji DNA. Obecnie w Polsce nie ma refundowanych leków w ocenianym wskazaniu.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce dostępne są produkty o działaniu antyseptycznym zawierające poliheksanid w postaci płynów i żeli do stosowania na skórę. Poliheksanid występuje również jako składnik dodatkowy kropli do oczu, jednak w dużo mniejszym stężeniu niż w ocenianym leku, tj. 0,002%.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan dwunastowodny lub sodu chlorek.

Pacjenci, u których konieczny jest pilny okulistyczny zabieg chirurgiczny z powodu zaawansowanego zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*.

Komentarz analityków

Brak danych dotyczących stosowania poliheksanidu u kobiet w ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Akantior w okresie ciąży. Nie wiadomo także, czy poliheksanid przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać podawanie leku Akantior w trakcie karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku Akantior u pacjentów, u których występują niedobory odporności lub wymagane jest ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Komentarz analityków

Na podstawie innych informacji zawartych w ChPL i EPAR Akantior, w opinii analityków należałoby dodatkowo rozważyć (po konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *potwierdzenie zakażenia *Acanthamoeba* za pomocą mikroskopii konfokalnej in-vivo, a w razie wątpliwego wyniku diagnostyka mikrobiologiczna zeszkrobiny rogówki;*
- *wykonanie testu ciężarowego u kobiet w wieku rozrodczym.*

2.2.2.2 Monitorowanie

- Produkt leczniczy Akantior może powodować łagodny do umiarkowanego dyskomfort w oku (taki jak ból oka) i zaczerwienienie oka. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w przypadku wątpliwości lub ciężkiej reakcji w oku.
- Zaleca się monitorowanie stanu oka u pacjentów stosujących krople do oczu zawierające fosforany, pod kątem wystąpienia zwapnienia rogówki.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Akantior (poliheksanid) jest przeznaczony do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku od 12 lat. Substancja czynna leku –

poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu, którego mechanizm działania obejmuje przerwanie błony komórkowej *Acanthamoeba*, prowadząc w ten sposób do lizy i śmierci komórki w wyniku wycieku jej niezbędnych składników. Ponadto, poliheksanid może wiązać się z DNA ameby, uszkadzając przy tym jej chromosomy i blokując proces replikacji DNA. Obecnie w Polsce nie ma refundowanych leków w ocenianym wskazaniu.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w Polsce dostępne są produkty o działaniu antyseptycznym zawierające poliheksanid w postaci płynów i żeli do stosowania na skórę. Poliheksanid występuje również jako składnik dodatkowy kropli do oczu, jednak w dużo mniejszym niż oceniane stężeniu, tj. 0,002%.

Lek Akantior posiada status leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki oraz monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. Skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny – Informacje ogólne¹

ICD-10: H19.2 – Zapalenie rogówki lub zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu innych chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej

Kod ICD-11: 1F50 – Akantameboza spowodowana *Acanthamoeba*, w tym: zapalenie rogówki i spojówki spowodowane przez *Acanthamoeba*

Kod ORPHA: 67043 – Pełzakowate zapalenie rogówki

Zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* (ang. *Acanthamoeba keratitis*, AK) to rzadkie, bolesne i zagrażające wzrokowi zakażenie wywołane przez gatunki *Acanthamoeba*, które są wolno żyjącymi, powszechnie występującymi pierwotniakami spotykanymi w wodzie, kurzu i glebie. Również w Polsce, szczepy pierwotniaków z rodzaju *Acanthamoeba* stwierdzono w wodach pochodzących z basenów kąpielowych oraz w wodzie wodociągowej². Infekcja powstaje w wyniku inwazji tkanki oka przez uszkodzoną rogówkę.

Acanthamoeba keratitis może dotyczyć osób w każdym wieku, jednak najczęściej dotyka pacjentów młodych i w średnim wieku, którzy używają soczewek kontaktowych (Randag et al. 2019). Częstość występowania choroby wynosi od 1 do 4 przypadków na milion (Nielsen et al. 2019, Randag et al. 2019). Infekcja ma charakter sezonowy, a większość pacjentów zaraża się w cieplejszych miesiącach.

Rozpoznano kilka różnych gatunków i genotypów *Acanthamoeba*, które występują w dwóch formach: aktywnej (trofozoit) i przetrwalnikowej (cysta). Trofozoit jest aktywną formą *Acanthamoeba* i może powodować zakażenia u ludzi. W niesprzyjających warunkach trofozoity ameby mogą przekształcać się w cysty – stan przetrwalnikowy. Forma cysty *Acanthamoeba* jest odpowiedzialna za uporczywy charakter choroby. Uszkodzenie rozpoczyna się, gdy ameba dostaje się do oka, rozmnaża się i zaczyna odżywiać się rogówką. W połączeniu z naturalną odpowiedzią zapalną prowadzi to do waskularyzacji, bliznowacenia i perforacji rogówki. Mogą również wystąpić powikłania pozarogówkowe, takie jak zapalenie twardówki, martwica siatkówki, zaćma, jaskra i zanik tęczówki.

Nieleczone zakażenie może prowadzić do ślepoty lub konieczności przeszczepu rogówki. Celem terapii *Acanthamoeba keratitis* jest usunięcie cyst i trofozoitów z tkanki rogówki oraz złagodzenie stanu zapalnego (Maycock et al. 2016). Proces leczenia jest zazwyczaj długi i skomplikowany. Podczas gdy forma trofozoitu jest podatna na różne terapie, forma cysty wykazuje wysoką oporność na leki i może utrzymywać się w oku chorego przez miesiące.

Leczenie *Acanthamoeba keratitis* obejmuje obecnie stosowanie biguanidów (np. poliheksanidu lub chlorheksydyny) z dodatkiem lub bez dodatku diamidyn (np. propamidyny lub heksamidyny). Według literatury, w większości przypadków stosuje się dodatkową terapię wspomagającą (np. antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, kortykosteroidy i środki przeciwbólowe). W przypadkach niepowodzenia leczenia farmakologicznego, około jedna trzecia pacjentów może wymagać interwencji chirurgicznej (takiej jak przeszczep błony owodniowej, keratoplastyka przednia głęboka lub keratoplastyka penetrująca) (Varacalli et al. 2021; Robaei et al. 2015; Randag et al. 2019; List et al. 2021).

¹ EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 4.11.2024].

² Kosik-Bogacka D. et al. „Pełzaki z rodzaju *Acanthamoeba* jako czynnik etiologiczny zapalenia rogówki oka” Klinika Oczna 2010, 112 (4-6) [dostęp: 8.11.2024].

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Okulistyczne, PTO (<https://pto.com.pl/>);
- American Academy of Ophthalmology, AAO (<https://www.aao.org/>);
- The College of Optometrists, UK 2024 (https://www.college-optometrists.org/clinical-guidance/clinical-management-guidelines/microbialkeratitis_acanthamoebasp).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 7.11.2024 r., a zaktualizowano w dniu 22.01.2025 r. Odnaleziono trzy dokumenty. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

Wszystkie odnalezione dokumenty (The College of Optometrists (UK 2024), Kaufman 2022 oraz Fanselow 2021) wskazują, iż podstawą leczenia pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym *Acanthamoeba* (AK) jest stosowanie biguanidów, tj. poliheksametylenu biguanidu (poliheksanidu) i chlorheksydyny, oraz diamin (propamidyny lub heksamidyny), najczęściej w terapii skojarzonej. Ponadto, zaleca się wykonanie keratoplastyki penetrującej (ang. *penetrating keratoplasty*, PK) lub warstwowej (ang. *deep anterior lamellar keratoplasty*, DALK) w wybranych sytuacjach klinicznych. W wytycznych brytyjskich podkreślono, że keratoplastyka jest zalecana pacjentom z całkowicie opanowaną infekcją *Acanthamoeba*, u których występuje nieregularność, ścięcie lub bliznowacenie rogówki. Z kolei w dokumencie Fanselow 2021 zaznaczono, że przeszczep rogówki jest wskazany u osób, które doświadczają utraty wzroku z powodu zaawansowanego zniszczenia zrębu wywołanego niekontrolowaną infekcją lub z powodu bliznowacenia rogówki po medycznym wyeliminowaniu infekcji. Zalecenia z dokumentu UK 2024 wymieniają również terapię krzyżowania wiązań kolagenowych jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu zapalenia rogówki wywołanym *Acanthamoeba*.

W leczeniu pacjentów z AK zaleca się także preparaty przeciwgrzybicze, takie jak worykonazol, który może być włączony do terapii w przypadku głębokiego zajęcia rogówki, oraz antybiotyki, NLPZ i glikokortykosteroidy. W zaleceniach Kaufman 2022 podkreślono, że dwie ostatnie grupy leków mogą być niezbędne do kontrolowania zaburzeń pozarogówkowych tj. zapalenia twardówki. Dodatkowo w terapii AK wymieniono również leki przeciwbakteryjne – chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów.

Wnioski:

Według wytycznych podstawą leczenia zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* jest terapia z wykorzystaniem biguanidów (poliheksametylenu biguanidu i chlorheksydyny), często w połączeniu z diaminami (propamidyną lub heksamidyną). Dodatkowo, pacjentom z zaawansowanym zajęciem rogówki, które może prowadzić do utraty wzroku zaleca się zabieg keratoplastyki. We wspomaganiu leczenia AK, w zależności od sytuacji klinicznej, zaleca się również włączenie do terapii preparatów przeciwgrzybiczych, antybiotyków, NLPZ, glikokortykosteroidów oraz fluorochinolonów.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących leczenia zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: zapalenie rogówki lub zapalenie rogówki i spojówek w przebiegu innych chorób zakaźnych i pasożytniczych sklasyfikowanych gdzie indziej (ICD-10: H19.2) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
Brolene (0,1% dipropamidine)				
213/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.	Nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane <i>Acanthamoeba</i> .	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/213/SRP/U_6_89_14_0210_stanowisko_53_Brolene_import.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Brolene (0,1% dipropamidine) we wskazaniu nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane <i>Acanthamoeba</i> . W uzasadnieniu podkreślono, że produkt leczniczy Brolene należy do grupy podstawowych leków stosowanych w wielolekowej terapii nawracającego zapalenia rogówki oraz owrzodzenia rogówki. Obecnie brak jest danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w wymienionych wskazaniach, jednak opinie specjalistów jednoznacznie wskazują na użyteczność tego leku w wymienionych wskazaniach. W przypadku owrzodzenia rogówki spowodowane <i>Acanthamoeba</i> dipropamidyna należy do podstawowych leków stosowanych w leczeniu skojarzonym w tym schorzeniu.
	Rekomendacja nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Nawracające zapalenie rogówki, owrzodzenie rogówki spowodowane <i>Acanthamoeba</i> .	https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/213/REK/RP_49_2014_Brolene.pdf	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje wydawanie zgód na refundację, w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), produktu leczniczego Brolene 0,1% (dipropamidine), krople do oczu, we wskazaniu: nawracające zapalenie rogówki oraz owrzodzenie rogówki spowodowane <i>Acanthamoeba</i> , przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Produkt leczniczy Akantior i substancja czynna poliheksanid nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez *Acanthamoeba* była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Brolene, w ramach importu docelowego. W uzasadnieniu podkreślono, iż mimo braku danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w przedmiotowym wskazaniu, opinie specjalistów jednoznacznie wskazały na jego użyteczność w leczeniu AK.

Ocena AOTMiT dotyczyła węższej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjentów z nawracającym zapaleniem, owrzodzeniem rogówki spowodowanym przez *Acanthamoeba*.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - biguanidy (**poliheksanid**, chlorheksydyna);
 - diamidyny (propamidyna, heksamidyna);
 - antybiotyki;
 - leki przeciwgrzybicze;
 - glikokortykosteroidy;
 - leki przeciwbólowe;
 - interwencja chirurgiczna (przeszczep błony owodniowej, keratoplastyka przednia głęboka lub keratoplastyka penetrująca);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - biguanidy (**poliheksanid**, chlorheksydyna);
 - diamidyny (propamidyna, heksamidyna);
 - leki przeciwgrzybicze (tj. worykonazol);
 - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
 - glikokortykosteroidy;
 - antybiotyki;
 - fluorochinolony zawierające benzalkoniowy chlorek (BAK), tj. cyprofloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna, gatifloksacyna;
 - moksyfloksacyna;
 - keratoplastyka penetrująca (PK) lub warstwowa (DALK);
 - terapia krzyżowania wiązań kolagenowych – *cross-linking*.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - skojarzenie poliheksanidu z propamidyną (główne badanie rejestracyjne);
 - chlorheksydyna.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia³ z dnia 18.12.2024 r. we wskazaniu: leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* (ICD-10: H19.2) refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii: brak.

Komentarz analityków

Spośród opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*, w Polsce dostępne są doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwbakteryjne tj. cyprofloksacyna, lewofloksacyna, ofloksacyna oraz lek przeciwgrzybiczy – worykonazol. Substancje te są jednak refundowane w innych niż

³ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 22.01.2025].

oceniane wskazaniach terapeutycznych. W aptekach są również dostępne krople lub maści do oczu zawierające chlorheksydynę, lewofloksacynę, cyprofloksacynę, moksyfloksacynę, ofloksacynę, glikokortykosteroidy a także leki z grupy NLPZ (diklofenak). Należy zwrócić uwagę, iż pomimo braku refundacji, koszt ww. leków oraz dostępnych wyrobów medycznych zawierających chloreksydynę (Ocusept, 0,02%) dla pacjenta nie jest wysoki i zwykle nie przekracza ok. 50 PLN.

Dodatkowo, istnieje możliwość wykonania leku recepturowego zawierającego substancję czynną azotan srebra, która ma działanie odkażające⁴. Według niektórych źródeł stanowi ona opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu⁵.

Ponadto, interwencje chirurgiczne zalecane przy zaawansowanym AK, tj. przeszczep warstwowy i drążący rogówki z autoprzeszczepem, należą w Polsce do świadczeń gwarantowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia⁶ z dnia 9 maja 2023 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

3.5 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano jedną odpowiedź od konsultanta krajowego w dziedzinie okulistyki – prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Ręka, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz najważniejsze wnioski z otrzymanej opinii.

Podsumowanie

Według prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Ręka liczba nowych zachorowań na zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba*, u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, w Polsce wynosi od 35 do 100 przypadków rocznie. Podkreślono, że stopień zaawansowania klinicznego zapalenia rogówki o etiologii *Acanthamoeba* ma istotny wpływ na wyniki leczenia.

W opinii wskazano, iż dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, dostępne technologie medyczne obejmują roztwór chlorheksydyny w postaci kropli do oczu oraz propamidynę. Ponadto, w zaawansowanych stadiach choroby oraz przy braku odpowiedzi na zastosowane leczenie zachowawcze, dostępny jest także terapeutyczny przeszczep rogówki. Z kolei wśród problemów związanych z aktualnie dostępnymi terapiami wskazano brak standaryzacji leczenia oraz znacznie ograniczoną dostępność stosowanych leków.

Zaznaczono, że główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w ocenianym wskazaniu to ograniczenie sprawności pacjenta (tj. utrata samodzielności, problemy z poruszaniem się i wykonywaniem codziennych czynności) wynikające z obniżenia ostrości wzroku. Zdaniem eksperta koszt terapii produktem leczniczym Akantior jest wysoki.

3.6 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Do przedstawienia wpływu choroby na jakość życia pacjenta wykorzystano wagi niesprawności GBD (ang. *Global Burden of Disease*). Ponieważ w bazie nie odnaleziono danych dla rozpoznania związanego z zapaleniem rogówki lub zakażeniem *Acanthamoeba*, a w przebiegu choroby może występować różny zakres objawów, spośród dostępnych wag niesprawności wybrano dwie opisujące dwa możliwe objawy występujące w przebiegu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* – jeden o najmniejszej, a drugi o największej dostępnej wartości wagi niesprawności.

Tabela 3. Wagi niesprawności

Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Widzenie na odległość, jednooczne	Pacjent jest niewidomy na jedno oko i ma trudności z oceną odległości.	0,017 (0,009 – 0,029)
Widzenie na odległość, ślepota	Pacjent jest całkowicie niewidomy, co powoduje duże trudności w wykonywaniu niektórych codziennych czynności, zmartwienia, niepokój oraz duże trudności w wychodzeniu z domu bez pomocy.	0,187 (0,124 – 0,260)

Źródło: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights> [dostęp: 12.11.2024].

Poniżej przedstawiono wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość dla chorych z objawami mogącymi wystąpić w przebiegu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*. Jako początek

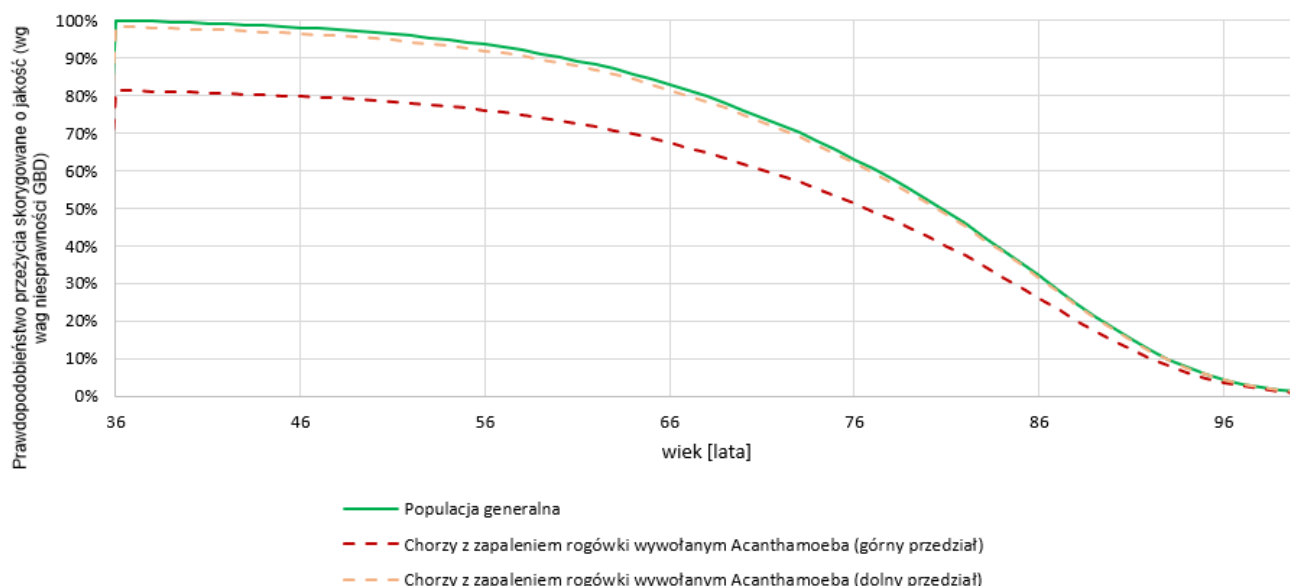
⁴ Receptura apteczna, srebra azotan <https://receptura.edu.pl/srebro-azotan-argenti-nitras/> [dostęp: 19.12.2024].

⁵ Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.B.61.1.2> [dostęp: 19.12.2024].

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego <https://eli.gov.pl/eli/DU/2023/870/oqj> [dostęp: 12.11.2024].

wystąpienia choroby przyjęto średni wiek pacjentów z badania rejestracyjnego (ok. 36 lat). Górny przedział stanowi prawdopodobieństwo przeżycia skorygowanego o wagę niesprawności dla obuocznej utraty wzroku, a dolny prawdopodobieństwo przeżycia skorygowanego o wagę niesprawności dla utraty wzroku w jednym oku.

Należy mieć na uwadze, iż choć uwzględniono najbardziej odpowiednie (spośród wszystkich dostępnych) dla przedmiotowego wskazania wagi niesprawności, nie obejmują one w pełni zakresu objawów mogących występować w przebiegu choroby, takich jak ból oka, światłowstręt czy łzawienie. Ze względu na powyższe, należy zachować dużą ostrożność w interpretacji poniżej przedstawionych danych.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia skorygowanego o jakość (wg wag niesprawności GBD)

Źródło: opracowanie własne.

3.7 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* (ang. *Acanthamoeba keratitis*, AK) to rzadkie, bolesne i zagrażające wzrokowi zakażenie wywołane przez gatunki *Acanthamoeba*, które są wolno żyjącymi, powszechnie występującymi pierwotniakami spotykanymi w wodzie, kurzu i glebie. Częstość występowania choroby oszacowano na 1 do 4 przypadków na milion. Najczęściej dotyczy pacjentów młodych i w średnim wieku, którzy używają soczewek kontaktowych.

Uszkodzenie rozpoczyna się, gdy ameba dostaje się do oka, rozmnaża się i zaczyna odżywiać się rogówką, co prowadzi do waskularyzacji, bliznowacenia i perforacji rogówki. Mogą również wystąpić powikłania pozarogówkowe, takie jak zapalenie twardówki, martwica siatkówki, zaćma, jaskra i zanik tęczówki. Nielezione zakażenie może prowadzić do ślepoty lub konieczności przeszczepu rogówki.

Według wytycznych podstawą leczenia AK jest terapia z wykorzystaniem biguanidów (poliheksametyleny biguanidu i chlorheksydyny), często w połączeniu z diaminami (propamidyną lub heksamidyną). Dodatkowo, pacjentom z zaawansowanym zajęciem rogówki, które może prowadzić do utraty wzroku zaleca się zabieg keratoplastyki. We wspomaganiu leczenia AK, w zależności od sytuacji klinicznej, zaleca się również włączenie do terapii preparatów przeciwgrzybiczych, antybiotyków, NLPZ, glikokortykosteroidów oraz fluorochinolonów.

W opinii prof. dr hab. n. med. Marka Tadeusza Rękasa liczba nowych zachorowań na zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba* w Polsce wynosi od 35 do 100 przypadków rocznie. Wskazano, iż dla pacjentów w ocenianym wskazaniu, dostępne technologie medyczne obejmują roztwór chlorheksydyny oraz propamidynę, a w zaawansowanych stadiach choroby oraz przy braku odpowiedzi na zastosowane leczenie zachowawcze, dostępny jest również przeszczep rogówki. Z kolei wśród problemów związanych z aktualnie dostępnymi terapiami wskazano brak standaryzacji leczenia oraz znacznie ograniczoną dostępność stosowanych leków. Zdaniem eksperta koszt terapii produktem leczniczym Akantior jest wysoki.

Produkt leczniczy Akantior i substancja czynna polihexanid nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez *Acanthamoeba* była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Brolene, w ramach importu docelowego.

W uzasadnieniu podkreślono, iż mimo braku danych naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność tego leku w przedmiotowym wskazaniu, opinie specjalistów jednoznacznie wskazały na jego użyteczność w leczeniu AK. Ocena AOTMiT dotyczyła węższej, w stosunku do ocenianej, populacji, tj. pacjentów z nawracającym zapaleniem, owrzodzeniem rogówki spowodowanym przez *Acanthamoeba*.

Obecnie w Polsce, wg Obwieszczenia MZ, nie ma refundowanej opcji terapeutycznej dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu. Należy natomiast zwrócić uwagę, iż istnieje możliwość wykonania leków recepturowych o działaniu odkażającym (azotan srebra). Ponadto w aptece dostępne są (nierefundowane w ocenianym wskazaniu) preparaty zawierające inne substancje zalecane w leczeniu AK, tj. substancje przeciwbakteryjne (chlorheksydyna – substancja czynna zalecana przez wytyczne na równi z ocenianą technologią, antybiotyki, fluorochinolony), glikokortykosteroidy oraz leki z grupy NLPZ.

Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą skorzystać z interwencji chirurgicznej w postaci przeszczepu warstwowego lub drążącego rogówki z autoprzeszczepem, które należą do świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego⁶.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Akantior jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat.

Według dostępnych źródeł literaturowych zapadalność w przypadku AK szacuje się na 1,05-2,5/mln osób rocznie⁷. Przyjmując powyższe założenia oraz biorąc pod uwagę liczbę ludności w Polsce w wieku 12 lat i powyżej, którą uzyskano z danych GUS na rok 2024⁸, oszacowano liczbę nowych przypadków AK rocznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba nowych przypadków AK rocznie

Liczba ludności (2024 r.) w wieku 12 lat i powyżej	33 231 630		
	Min	Max	Średnia
Liczba chorych	35	83	59

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 60 (40–80; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Liczba nowych przypadków rocznie została oszacowana na około 60 (40–80) chorych. Na podstawie informacji z ChPL Akantior stwierdzono, że czas terapii poliheksanidem nie może przekroczyć 12 miesięcy. W związku z powyższym, nie nastąpi kumulacja pacjentów w kolejnych latach.

Ze względu na rzadki charakter choroby oraz brak szczegółowych danych dotyczących epidemiologii dla pacjentów z AK w Polsce, przedstawione oszacowanie obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, ze względu na brak innej zarejestrowanej substancji w leczeniu chorych z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba* w Polsce, w niniejszym oszacowaniu przyjęto, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Komentarz analityków

Zgodnie z przeglądem wcześniejszych ocen AOTMiT, przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez *Acanthamoeba* była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Ocena ta dotyczyła objęcia leku refundacją w ramach importu docelowego. Zgodnie z opinią eksperta zawartą w Rekomendacji Prezesa⁹, w Polsce leczenia preparatem Brolene wymaga ok. 1500 pacjentów (w tym leczenia podtrzymującego po fazie aktywnego stanu zapalnego, czy po przeszczepie rogówki), a roczna zapadalność szacowana jest na ok. 500-700 nowych przypadków.

⁷ Zhang Y., Xu X., Wei Z. et al., *The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis*. Journal of Infection and Public Health. 2023; 16(6): 841-852, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123001016> [dostęp: 13.11.2024].

⁸ GUS 2024, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 13.12.2024].

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/212/REK/RP_49_2014_Brolene.pdf [dostęp 04.11.2024].

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji poliheksanid przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.3.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych z zastosowaniem substancji poliheksanid w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, odnaleziono łącznie 3 badania, z czego jedno (NCT03274895) stanowi główne badanie rejestracyjne dla technologii Akantior. Badanie NCT06641882 jest badaniem retrospektywnym, z kolei badanie NCT06213649 ma na celu ustalenie czy włączenie miejscowych kortykosteroidów do schematu leczenia zapalenia rogówki wywołanego *Acanthamoeba* poprawi widzenie pacjentów. Badanie NCT03274895 było przeprowadzane również w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących produktu leczniczego Akantior (poliheksanid) we wskazaniu: leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 5.11.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 23.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole’a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli i dzieci w wieku od 12 lat z zapaleniem rogówki wywołanym przez <i>Acanthamoeba</i>	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	poliheksanid	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono dwa artykuły, odstąpiono natomiast od opisu jednego¹⁰ z nich, ponieważ odnosił się on do głównego badania rejestracyjnego leku Akantior. Drugie badanie (Lim 2008)¹¹ dotyczyło porównania PHMB z chlorheksydyną, podawanych w monoterapii w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u osób dorosłych. Wyniki głównego badania rejestracyjnego (Study 043/SI) oraz publikacji Lim 2008 przedstawiono w Rozdziale 6.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁰ Dart J., Papa V., Rama P. et. al. *The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1%*, Ophthalmology, 2024;131(3):277-287, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642023007108?via%3Dihub> [dostęp: 5.11.2024].

¹¹ Lim N., Goh D., Bunce C. et al. *Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis*, American Journal of Ophthalmology, 2008;145(1):130-135, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939407007878?via%3Dihub> [dostęp: 5.11.2024].

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie 043/SI (Study 043/SI) (NCT03274895) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: SIFI SpA	Badanie: • III fazy; • wieloośrodkowe (Wielka Brytania, Włochy i Polska); • dwuramienne; • randomizowane; • poczwórnie zaślepienie (uczestnik, personel medyczny, badacz oraz osoba oceniająca wyniki). Hipoteza: <i>superiority</i>, z możliwością testowania <i>non-inferiority</i>, jeśli hipoteza <i>superiority</i> nie zostałaby spełniona. Hipoteza podstawowa: Miała na celu sprawdzenie, czy wskaźnik wyleczenia w ciągu 12 miesięcy (CRR_12)* pacjentów leczonych monoterapią 0,8 mg/ml poliheksanidu jest lepszy lub nie gorszy niż ustalona wcześniej akceptowalna granica nie gorszej skuteczności wynoszącej 0,20 (Δ), w porównaniu do CRR_12 terapii skojarzonej 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny, stosowanej zgodnie z protokołem leczenia. Hipotezy wtórne: • AE a w szczególności te związane z toksycznością, występują rzadziej w przypadku monoterapii 0,8 mg/ml poliheksanidu w porównaniu do grupy kontrolnej. • Czas do wyleczenia jest krótszy u pacjentów otrzymujących monoterapię 0,8 mg/ml w porównaniu do grupy kontrolnej. Okres obserwacji: • mediana ekspozycji: interwencja: 120 (min: 10; max: 387) dni; komparator: 100 (min: 28; max: 233) dni; • 90 dni obserwacji po zakończonym leczeniu.	Do badania włączono dorosłych pacjentów i młodzież ≥ 12 r.ż., u których zdiagnozowano zapalenie rogówki wywołane przez <i>Acanthamoeba</i> (ang. <i>Acanthamoeba Keratitis</i>, AK). W grupie interwencji badani otrzymywali 0,8 mg/ml poliheksanidu (PHMB) + placebo, natomiast w grupie kontrolnej 0,2 mg/ml poliheksanidu + 0,1 mg/ml propamidyny. W dniach 0–5 pacjenci aplikowali badany lek co godzinę w ciągu dnia (1 kropla każdego roztworu do chorego oka). W dniach 6–12 (1 tydzień) lek stosowano co 2 godziny w ciągu dnia. W dniach 13–19 (1 tydzień) lek aplikowano co 3 godziny w ciągu dnia. Od dnia 20 aż do ustąpienia objawów pacjenci mieli stosować lek 4 razy dziennie w ciągu dnia. Pacjenci mieli być leczeni maksymalnie przez 1 rok po randomizacji. W obu grupach leczonych (0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo) oraz (0,2 mg/ml poliheksanidu + propamidyna) schemat dawkowania był taki sam. Charakterystyka pacjentów: • kobiety stanowiły 58,2%, a mężczyźni 41,8%; • średnia wieku wynosiła 36,5 lat (mediana 35 lat); • stadium zaawansowania AK (FAS)^a: - o stadium 1: 17,3%; - o stadium 2: 68,5%; - o stadium 3: 14,2%; • wady wzroku: - o dalekowzroczność: 11,2%; - o bliskowzroczność: 79,1%; - o prawidłowy wzrok: 4,5%; • stosowanie jakiegokolwiek wcześniejszej farmakoterapii w leczeniu zapalenia rogówki: 69,4%. Liczba pacjentów Łącznie: N=134 • 0,8 mg/ml PHMB + placebo: N=69; • 0,2 mg/ml PHMB + propamidyna: N=65.	Interwencja: 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo podawane w kroplach do chorego oka. * Komparator: 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny podawane w kroplach do chorego oka. * Między zaaplikowaniem kolejnych kropli zachowywano 5-minutową przerwę w celu zmniejszenia możliwego efektu rozcieńczenia badanego leku.	Pierwszorzędowy: Ocena CRR_12 (wskaźnika klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji, zdefiniowanego jako odsetek pacjentów wyleczonych 30 dni po zaprzestaniu wszystkich badanych terapii). Pozostałe (wybrane): • Czas do wyleczenia. • Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 5 Level</i>, EQ-5D-5L) oraz Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (ang. <i>Visual Function Questionnaire</i>, VFQ-25). • Ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. <i>Best Corrected Visual Acuity</i>, BCVA). • Bliznowacenie rogówki zidentyfikowane podczas badania lampą szczelinową. • Ocena stopnia owróżdzenia przy użyciu lampy szczelinowej z dwuetapową skalą oceny. • Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>adverse events</i>, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs).

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Lim 2008 Typ badania: Interwencyjne	<u>Badanie:</u> • randomizowane; • podwójnie zaślepione; • porównawcze; • jednośrodkowe. <u>Czas obserwacji:</u> • mediana czasu trwania leczenia w grupie PHMB 0,02%: 83 dni (2,8 miesiąca); • mediana czasu trwania leczenia w grupie chlorheksydyny: 92 dni (3,1 miesiąca).	Do badania włączono dorosłych pacjentów z rozpoznaniem zapalenia rogówki wywołanym przez <i>Acanthamoeba</i>. Roztwór 0,02% poliheksanidu (PHMB) lub 0,02% chlorheksydyny (CXD) wkraplano pacjentom do oka objętego chorobą z częstotliwością co godzinę (dzień i noc) przez pierwsze dwa dni, a następnie zmniejszono częstotliwość do podawania co godzinę tylko w ciągu dnia przez kolejne pięć dni. W miarę postępów leczenia i odpowiedzi klinicznej, częstotliwość podawania była zmniejszana do czterech razy dziennie w kolejnych tygodniach. W zależności od potrzeb klinicznych, niektórzy pacjenci otrzymywali terapię wspomagającą w postaci miejscowych steroidów oraz cykloplegików. W przypadkach znacznego stwardnienia rogówki stosowano również doustną terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (flurbiprofenem). <u>Charakterystyka pacjentów (PHMB vs. CXD):</u> • mediana wieku: 29 lat vs. 31 lat; • odsetek kobiet: 60,1% vs. 46,4%; • historia noszenia soczewek kontaktowych: ○ miękkie: 91,3% vs. 100%; ○ twarde: 4,3% vs. 0%; ○ brak noszenia soczewek kontaktowych: 4,3% vs. 0%. <u>Liczba pacjentów:</u> Łącznie: N=51 • PHMB: N=23; • CXD: N=28.	<u>Porównanie:</u> • 0,02% poliheksanid (PHMB) – podawany w kroplach do chorego oka; • 0,02% chlorheksydyna (CXD) – podawana w kroplach do chorego oka.	<u>Pierwszorzędowy:</u> Nieskuteczność leczenia, zdefiniowana jako brak uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia samym PHMB lub chlorheksydyną. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • Poprawa ostrości wzroku (ang. <i>visual acuity</i>, VA). • Stopień bliznowacenia rogówki po leczeniu. • Konieczność przeprowadzenia przeszczepu rogówki (keratoplastyki penetrującej).

*CRR₁₂ – wskaźnik klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach (ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*)

^aFAS – pełny zestaw analityczny (ang. *full analysis set*); wszyscy uczestnicy, którzy zostali zrandomizowani i u których potwierdzono diagnozę *Acanthamoeba keratitis*, oraz u których oceniono główną zmienną skuteczności

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 5.11.2024], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274895?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=3&tab=table> [dostęp: 5.11.2024], Lim N., Goh D., Bunce C. et al. *Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis*, *American Journal of Ophthalmology*, 2008;145(1):130-135, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939407007878?via%3Dihub> [dostęp: 5.11.2024].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 7. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Akantior

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Kobiety i mężczyźni każdej rasy w wieku co najmniej 12 lat. Uczestnicy poniżej 18. roku życia byli przyjmowani tylko w wybranych ośrodkach badawczych.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Akantior jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat.”
Uczestnik musiał być zdolny i chętny do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Uczestnik musiał rozumieć i być chętny do przestrzegania procedur badania, ograniczeń i wymagań, co zostało ocenione przez badacza.	Brak odniesienia w ChPL.
Wyniki kliniczne musiały być zgodne z rozpoznaniem <i>Acanthamoeba keratitis</i>, co obejmuje: • zmiany nabłonkowe: punkcikowata keratopatia, infiltraty nabłonkowe, ubytki nabłonkowe, wrzody nabłonkowe o kształcie dendrytycznym; • zmiany pozarogówkowe: zapalenie rąbkowe, zapalenie przedniego odcinka twardówki (rozlane lub guzkowe); • zmiany zrębu: nacieki okołonерwowe, nacieki przedniego zrębu, obrzęk tarczyowy rogówki, owrzodzenia zrębu, pierścieniowy ropień; • zmiany w komorze przedniej: precypitaty rogówkowe, ropostek; • późne objawy: rozszerzona, nieruchoma żrenica, dojrzała zaćma.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Akantior jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> (...).”
Wyniki badania mikroskopii konfokalnej musiały być zgodne z <i>Acanthamoeba keratitis</i> (wykonane w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania lub jako część procedur przesiewowych). • Wyniki mikroskopii: cysty o okrągłym lub owalnym kształcie, możliwa podwójna ściana, rozmiar 15–30 µm.	4.1 Wskazania do stosowania „Produkt leczniczy Akantior jest wskazany do stosowania w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> (...).”
Uczestnicy stosujący wcześniejsze leczenie <i>Acanthamoeba keratitis</i> byli kwalifikowani do badania w następujących przypadkach: • antybiotyki – uczestnicy z infekcją bakteryjną oka na początku badania mogli uczestniczyć, lecz dozwolony był jedynie miejscowy antybiotyk – moksyflokscyna, chyba że stwierdzono oporność lub przeciwwskazania. • Leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze – uczestnicy przyjmujący te leki z powodu błędnej diagnozy mogli wziąć udział, ale musieli przerwać ich stosowanie po przystąpieniu do badania. Uczestnicy z kombinacją <i>Acanthamoeba keratitis</i> i opryszczkowego lub grzybiczego zapalenia rogówki byli wykluczani. • Leki przeciwzapalne – uczestnicy używający miejscowych steroidów lub doustnych NLPZ przed diagnozą byli akceptowani, ale musieli zgodzić się na zmianę terapii na tą określoną w protokole badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w wieku rozrodczym mogły zostać włączone do badania, jeśli były seksualnie nieaktywne (abstynencja seksualna przez co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką leku do 28 dni po	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badanie rejestracyjne	ChPL
ostatniej dawce) lub stosowały jedną z wysoce skutecznych metod antykoncepcji (tj. z <1% wskaźnikiem niepowodzenia przy poprawnym stosowaniu): - wkładka wewnątrzmaciczna (IUD); - sterylizacja partnera (wazektomia przez co najmniej 6 miesięcy); - antykoncepcja hormonalna zawierająca estrogen lub progestagen (doustna, dopochwowa lub transdermalna); - antykoncepcja progestagenowa (doustna, iniekcyjna lub implantowana); - system uwalniający hormon wewnątrzmaciczny (IUS) lub obustronne zamknięcie jajowodów. Abstynencja seksualna była uznawana za skuteczną metodę, jeśli polegała na powstrzymaniu się od stosunków seksualnych przez cały okres ryzyka związanego z leczeniem. Wybrana metoda była akceptowana tylko, gdy była zgodna z preferencjami i trybem życia uczestniczki. Metody takie jak okresowa abstynencja, metoda objawowo-termiczna, metoda poowulacyjna, stosunek przerywany, same środki plemnikobójcze oraz metoda LAM (metoda laktacyjnego braku miesiączki, ang. <i>lactational amenorrhea method</i>) były niedozwolone. Stosowanie prezerwatyw damskich i męskich jednocześnie było niedopuszczalne.	„Brak danych dotyczących stosowania poliheksanidu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące podawania doustnego nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Akantior w okresie ciąży.”
Kobiety w wieku rozrodczym musiały zobowiązać się do utrzymania tej samej metody antykoncepcji lub pozostania seksualnie nieaktywnymi przez co najmniej 28 dni po zakończeniu leczenia.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety niemogące mieć dzieci musiały (przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) przejść jeden z poniższych zabiegów: - sterylizację histeroskopową; - obustronne podwiązanie jajowodów lub salpingektomię; - histerektomię; - obustronne usunięcie jajników; lub być w stanie pomenopauzalnym z przynajmniej rocznym brakiem miesiączki i poziomami FSH zgodnymi ze stanem pomenopauzalnym.	Brak odniesienia w ChPL.
Mężczyźni nie poddani wazektomii musieli zgodzić się na stosowanie prezerwatywy z środkiem plemnikobójczym lub stosować abstynencję seksualną w trakcie badania i do 90 dni po zakończeniu leczenia, a ich partnerki musiały przestrzegać kryteriów włączenia do badania dla kobiet w wieku rozrodczym. Mężczyźni po wazektomii (co najmniej 6 miesięcy przed badaniem) musieli stosować prezerwatywy. Ci, którzy przeszli wazektomię krócej niż 6 miesięcy przed badaniem, musieli stosować takie same środki jak mężczyźni bez wazektomii. Metody niedozwolone: okresowa abstynencja (metody kalendarzowe, objawowo-termiczne, poowulacyjne), stosunek przerywany, same środki plemnikobójcze oraz metoda karmienia piersią i braku miesiączki (LAM) były niedopuszczalne. Stosowanie jednocześnie prezerwatywy damskiej i męskiej nie było akceptowane.	Brak odniesienia w ChPL.
Mężczyźni musieli zgodzić się na nieoddawanie nasienia od początku leczenia do 90 dni po jego zakończeniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Udokumentowana historia lub objawy kliniczne współistniejącej infekcji oczu spowodowanej wirusami (wirus opryszczki pospolitej (HSV)) lub grzybami.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Leczenie przed rozpoczęciem badania lekami mającymi wpływ na cysty <i>Acanthamoeba</i> , w tym biguanidami (poliheksanid, chlorheksydyna) i diamidynami (propamidyna, heksamidyna).	Brak odniesienia w ChPL.
Osoby wymagające systemowego leczenia immunosupresyjnego z powodu stwardnienia związanego z <i>Acanthamoeba</i> .	Brak odniesienia w ChPL.
Osoby wymagające pilnej interwencji chirurgicznej z powodu zaawansowanego zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> w jednym lub obu oczach (np. zaawansowane ścięczenie/rozpuszczanie rogówki).	4.3 Przeciwwskazania „Pacjenci, u których konieczny jest pilny okulistyczny zabieg chirurgiczny z powodu zaawansowanego zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> .”
Potwierdzona lub podejrzewana alergia na biguanidy, diamidyny lub nietolerancja jakiegokolwiek składnika badanych leków.	4.3 Przeciwwskazania „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...).”
Osoby cierpiące na choroby niedoboru odporności lub przyjmujące systemową terapię immunosupresyjną.	Brak odniesienia w ChPL.
Poważna choroba ogólnoustrojowa lub inna choroba, która, zdaniem badacza, mogłaby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub wpłynąć na zbieranie lub interpretację wyników badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w ciąży, planujące ciążę lub karmiące piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> „Brak danych dotyczących stosowania poliheksanidu u kobiet w ciąży. (...) W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Akantiorw okresie ciąży.” <u>Karmienie piersią</u> „Nie wiadomo, czy poliheksanid przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Akantior biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.”
Uczestnictwo w innym interwencyjnym badaniu klinicznym z eksperymentalną lub niezatwierdzoną/nielicencjonowaną terapią lub uczestnictwo w takim badaniu w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem tego badania.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Akantior https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 6.11.2024], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 6.11.2024] i ChPL Akantior https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akantior-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 6.11.2024].

Podsumowanie:

Zarówno w badaniu rejestracyjnym, jak i w ChPL kryterium rozpoczęcia terapii produktem leczniczym Akantior było zapalenie rogówki wywołane *Acanthamoeba* u pacjentów powyżej 12 r.ż. Kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia zostały opisane szerzej w badaniu rejestracyjnym niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci leczeni uprzednio biguanidami i diamidynami lub z alergią na któryś z tych leków, wymagający systemowego leczenia immunosupresyjnego z powodu stwardnienia związanego z *Acanthamoeba*, wymagający pilnej interwencji chirurgicznej na jednym lub obu oczach oraz kobiety w ciąży i karmiące piersią. Należy zaznaczyć, że w kryteriach kwalifikacji do badania rejestracyjnego szczegółowo opisano i podkreślono, że pacjenci przyjmujący lek Akantior muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji lub być nieaktywni seksualnie przez cały okres leczenia oraz jakiś czas po jego zakończeniu.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1 Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 dla badań RCT.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **Study 043/SI**.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Podsumowanie:

Badanie Study 043/SI oceniono w oparciu o 5 domen, z czego ogólne ryzyko błędu oceniono jako niosące pewne zastrzeżenia w ryzyku popełnienia błędu systematycznego. Obniżenie jakości badania oceniono w ramach 2 domen dotyczących ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji (niejednorodność pod względem historii leczenia – oczne kortykosteroidy stosowane były u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy komparatora) oraz ryzyka błędu przy pomiarze punktu końcowego (zgodnie z protokołem badania, występowanie łagodnego zapalenia spojówki pozwalało uznać AK za wyleczone).

5.5.2. Opis komparatora

W głównym badaniu rejestracyjnym leku Akantior zastosowano komparator w postaci skojarzenia 0,02% poliheksanidu z 0,01% propamidyną, które były podawane w kroplach do chorego oka. Poliheksanid jest polikationowym polimerem składającym się z jednostek heksametylenu biguanidu, którego mechanizm działania obejmuje przerwanie błony komórkowej *Acanthamoeba*, prowadząc w ten sposób do lizy i śmierci komórki w wyniku wycieku jej niezbędnych składników. Ponadto, poliheksanid może wiązać się z DNA ameby, uszkadzając przy tym jej chromosomy i blokując proces replikacji DNA. Z kolei propamidyna jest aromatyczną diamidyną, która wykazuje właściwości antyseptyczne i dezynfekujące.

W momencie sporządzania niniejszego raportu żadna z powyższych substancji czynnych nie jest refundowana w Polsce. Ponadto, żaden produkt leczniczy zawierający propamidynę nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie Study 043/SI:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: brak.
- Wyleczenia:
 - Ocena wskaźnika klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji (ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*, CRR_12) – zdefiniowanego jako odsetek pacjentów wyleczonych 30 dni po zaprzestaniu wszystkich badanych terapii.

Kryteria uznania za wyleczenie kliniczne obejmują ocenę następujących objawów klinicznych w badaniu z użyciem lampy szczelinowej:

 - Brak zapalenia rogówki (w tym nacieków podnabłonkowych, nacieków w zrębie i obrzęku) wymagającego leczenia, z wygojonym nabłonkiem rogówki i minimalnym barwieniem punktowym (do 10 punktów, co odpowiada stopniowi 1 w skali Oksfordzkiej).

- Brak lub łagodne zapalenie spojówki (w tym przekrwienie gałkowe, obrzęk gałki, przekrwienie tarczkowe). Łagodne zapalenie spojówki jest dopuszczalne, jeśli jest związane z innymi współistniejącymi stanami, np. zapaleniem brzegów powiek (*blepharitis*).
- Brak zapalenia rąbka rogówki, zapalenia twardówki lub zapalenia komory przedniej oka.
- Brak nawrotu w ciągu 30 dni od zakończenia wszystkich terapii miejscowych i ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*.

Komentarz analityków

Zgodnie z protokołem badania, obecność łagodnego zapalenia spojówek (przyjętego za związane z innymi współistniejącymi stanami) pozwalała na uznanie choroby za wyleczoną, co może wiązać się z niepewnością w ocenie tego punktu końcowego. Ze względów weryfikacyjnych zastosowano jednak dodatkową ocenę stanu klinicznego po 90 dniach, w celu wykluczenia potencjalnego nawrotu choroby.

- Czas do wyleczenia – liczba dni od randomizacji do wizyty, podczas której odnotowano wyleczenie.
- Jakości życia:
 - Ocena jakości życia przy użyciu:
 - Kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 5 Level*, EQ-5D-5L) składającego się z krótkiego opisowego formularza obejmującego pięć wymiarów (mobilność, samoopiekę, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję), z których każdy oceniany jest w pięciostopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak problemów, a 5 skrajnie problem w danym wymiarze oraz z wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS);
 - Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (ang. *Visual Function Questionnaire*, VFQ-25) składającego się z 25 pytań oceniających wpływ zaburzeń widzenia na jakość życia. Suma odpowiedzi stanowi wynik złożony i odpowiednio zakodowany, gdzie 100 oznacza najlepszy wynik, a 0 najgorszy.
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) za pomocą otworka stenopeicznego, z lub bez użycia okularów, miękkich soczewek kontaktowych lub sztywnych soczewek kontaktowych.
 - Bliznowacenie rogówki zidentyfikowane podczas badania lampą szczelinową.
 - Ocena stopnia owrzodzenia rogówki przy użyciu lampy szczelinowej z dwuetapową skalą oceny.
- Bezpieczeństwa:
 - Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. *adverse events*, AEs) i ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *serious adverse events*, SAEs).

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Akantior.
- Łącznie 8 uczestników zgłosiło poważne odstępstwa od protokołu. Były one związane ze stosowaniem niedozwolonych leków (n=3), nieprzestrzeganiem harmonogramu dawkowania (n=4) lub procedur protokołu (n=1).
- Wybrany poziom dawki monoterapii w ramieniu interwencji opiera się na hipotezie, iż stężenie poliheksanidu powyżej 0,2 mg/ml może prowadzić do lepszej penetracji rogówki, co z kolei zwiększa skuteczność leczenia. Nie dostarczono jednak danych potwierdzających to założenie.
- W przypadku choroby obustronnej uwzględniono jedynie oko bardziej dotknięte chorobą. Drugie natomiast było leczone najlepszym dostępnym w danym ośrodku leczeniem, zgodnym z praktyką kliniczną. W badaniu 13 z 135 pacjentów (9,6%) miało obustronną AK. Należy zaznaczyć, iż nie wyjaśniono jaką terapię zastosowano do drugiego oka w przypadku choroby obustronnej oraz nie udostępniono wyników jego leczenia.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Nieliczna populacja – 69 pacjentów otrzymało ocenianą interwencję.

-
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia (oczne kortykosteroidy stosowane były u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy komparatora, tj. 47,8% vs 24,6%).
 - 74,6% pacjentów w badaniu stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne, w tym m.in. fluorochinolony (52,2%), kortykosteroidy (33,6%) oraz antybiotyki (14,9%).
 - Poliheksanid w różnym stężeniu (0,08% vs. 0,02%) był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.
 - Komparator stanowiła niezarejestrowana terapia skojarzona poliheksanidu z propamidyną.
 - Ograniczone dane dotyczące populacji pediatrycznej – do badania włączono jedynie 3 pacjentów w wieku 12-18 lat.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Akantior u pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*, oceniano w rejestracyjnym wieloośrodkowym, zaślepionym badaniu RCT III fazy Study 043/SI. Głównym ograniczeniem wynikającym z jego metodyki jest fakt, iż jako komparator w badaniu przyjęto terapię skojarzoną poliheksanidu 0,02% z propamidyną, przy czym poliheksanid 0,08% stanowi substancję czynną ocenianej technologii. Określony poziom dawki monoterapii w ramieniu interwencji opiera się na hipotezie, iż stężenie poliheksanidu powyżej 0,02% mg/ml może prowadzić do lepszej penetracji rogówki, co z kolei zwiększa skuteczność leczenia. Nie dostarczono jednak danych potwierdzających to założenie.

Dodatkowym ograniczeniem w badaniu Study 043/SI jest znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia, fakt, iż ok. 75% pacjentów w przebiegu badania stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne, w tym m.in. fluorochinolony, kortykosteroidy oraz antybiotyki, a także ograniczone dane dotyczące populacji pediatrycznej – do badania włączono jedynie 3 pacjentów w wieku 12-18 lat.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Badanie rejestracyjne Study 043/SI

Spośród 134 pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu Study 043/SI, 127 (66 w grupie interwencji i 61 w grupie komparatora) miało potwierdzone rozpoznanie zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* za pomocą mikroskopii konfokalnej in vivo, badania PCR lub posiewu i stanowiło populację zgodną z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*, ITT). Mediana ekspozycji pacjentów w badaniu wyniosła 120 (min: 10; max: 387) dni w grupie interwencji i 100 (min: 28; max: 233) dni w grupie komparatora.

Dodatkowo, wyniki skuteczności dla poliheksanidu uzyskane w badaniu rejestracyjnym porównano z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia – pacjenci ci zostali wyszukani w ramach systematycznego przeglądu literatury (n=56).

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych dla badania Study 043/SI.

Odsetek pacjentów, u których doszło do wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji (wskaźnik klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji, ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*, CRR 12)

Wyleczenie kliniczne definiowano jako brak zapalenia rogówki wymagającego leczenia, brak lub łagodne zapalenie spojówki, brak zapalenia rąbka rogówki, zapalenia twardówki lub zapalenia komory przedniej oka oraz brak nawrotu w ciągu 30 dni od zakończenia stosowania wszystkich leków przyjmowanych miejscowo w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tabela 8. Odsetek pacjentów wyleczonych w ciągu 12 miesięcy

Leczenie	n	Liczba wyleczonych	% Wyleczonych	Wartość p
0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo	66	56	84,8%	0,544
0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny	61	54	88,5%	

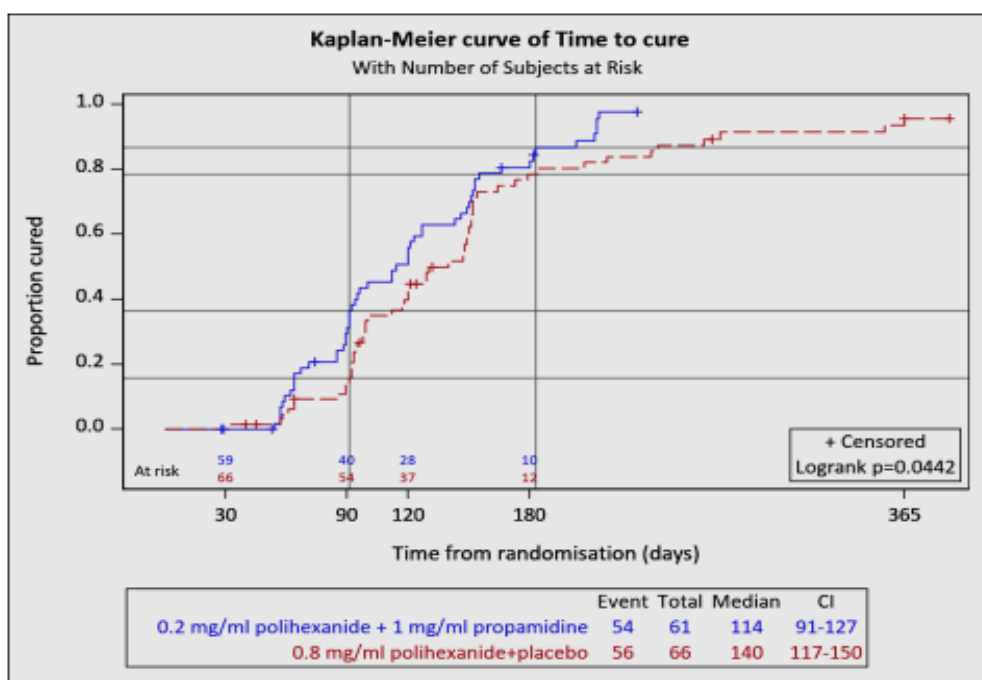
Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 65.

Odsetek wyleczonych pacjentów był podobny w obu grupach – wyniósł ok. 85% w grupie interwencji i ok. 89% w grupie komparatora. Różnica wyników nie była istotna statystycznie (p=0,544).

Podczas 90-dniowego okresu obserwacji po zakończeniu terapii nie zaobserwowano nawrotu choroby u żadnego pacjenta.

Czas do wyleczenia

Mediana czasu do wyleczenia wynosiła 140 dni (95%CI: 117; 150) w przypadku poliheksanidu w dawce 0,8 mg/ml i 114 dni (95%CI: 91; 127) w przypadku grupy kontrolnej (p=0,0442, test log rang). Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do wyleczenia przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera czasu do wyleczenia (grupa FAS)

Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 68.

Jakość życia

Kwestionariusz EQ-5D-5L

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) uzyskane przez pacjentów w badaniu.

Tabela 9. Kwestionariusz EQ-5D: wynik VAS (ITT)

	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo n=66	0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny n=61
Wynik w punkcie wyjściowym		
n	64	58
Średnia (SD)	69,8 (19,5)	70,7 (23,2)
Wynik na wizycie kończącej badanie		
n	61	55
Średnia (SD)	88,3 (13,4)	90,9 (10,6)
Zmiana wyniku od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie		
Średnia (SD)	17,9 (19,6)	18,8 (20,0)
Wartość p ¹	<0,0001	<0,0001
Wartość p ²	0,366	

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

¹ porównanie wyniku w punkcie wyjściowym do wyniku na wizycie kończącej badanie

² porównanie wyniku uzyskanego w grupie interwencji do wyniku w grupie komparatora

Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 75.

W obu grupach badania uzyskano poprawę wyniku VAS na wizycie kończącej badanie w porównaniu do wyniku uzyskanego w punkcie wyjściowym, odpowiednio o ok. 18 punktów w grupie interwencji i ok. 19 w grupie komparatora. Różnice wyników w obrębie danej grupy były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Należy zauważyć, iż różnica wyników między grupami była znikoma oraz nieistotna statystycznie ($p = 0,366$).

W ramach wyników formularza obejmującego pięć wymiarów (mobilność, samoopiekę, codzienne aktywności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję) podano jedynie średnią wartość wyliczoną za pomocą metody najmniejszych

kwadratów (średnia LS) uzyskaną na wizycie kończącej badanie, co uniemożliwia ocenę i interpretację kwestionariusza EQ-5D w tym zakresie.

Kwestionariusz VFQ-25

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (ang. *Visual Function Questionnaire*, VFQ-25) uzyskane przez pacjentów w badaniu.

Tabela 10. Kwestionariusz VFQ-25: Wynik złożony

	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo n=65	0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny n=61
Wynik w punkcie wyjściowym		
n	64	61
Średnia (SD)	64,9 (22,3)	64,8 (22,1)
Wynik na wizycie kończącej badanie		
n	60	55
Średnia (SD)	88,1 (15,6)	89,9 (16,6)
Zmiana wyniku od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie		
Średnia (SD)	23,5 (19,4)	23,7 (19,7)
Wartość p ¹	<0,0001	<0,0001
Wartość p ²	0,655	

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

¹ porównanie wyniku w punkcie wyjściowym do wyniku na wizycie kończącej badanie

² porównanie wyniku uzyskanego w grupie interwencji do wyniku w grupie komparatora

Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 76.

W obu grupach badania uzyskano podobną poprawę wyniku VFQ-25 na wizycie kończącej badanie w porównaniu do wyniku uzyskanego w punkcie wyjściowym wynoszącą ok. 24 punkty. Różnice wyników w obrębie danej grupy były istotne statystycznie ($p < 0,0001$). Należy zauważyć, iż różnica wyników między grupami była znikoma oraz nieistotna statystycznie ($p = 0,655$).

Ocena BCVA

Średnia zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) w skali logMAR, od wyniku uzyskanego w punkcie wyjściowym, wyniosła -0,25 (90%CI: -0,32; -0,18) w grupie interwencji oraz -0,30 (90%CI: -0,38; -0,22) w grupie komparatora. Różnica wyników nie była istotna statystycznie ($p = 0,444$).

Ocena bliznowacenia oraz stopnia owrzdzenia rogówki

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników w zakresie oceny bliznowacenia oraz stopnia owrzdzenia rogówki pacjentów w badaniu.

Tabela 11. Ocena bliznowacenia oraz stopnia owrzdzenia rogówki (populacja ITT)

	Bliznowacenie rogówki		Owrzdzenie rogówki	
	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo n=66	0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny n=61	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo n=66	0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny n=61
Zmiana wyniku od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie				
Wciąż nieobecne	31 (47,0%)	24 (39,3%)	44 (66,7%)	44 (72,1%)
Nieobecne do obecne	33 (50,0%)	29 (47,5%)	2 (3,0%)	0
Obecne do nieobecne	0	1 (1,6%)	16 (24,4%)	8 (13,1%)
Wciąż obecne	0	1 (1,6%)	2 (3,0%)	3 (4,9 %)
OR (95%CI)	1,14 (0,55; 2,36)		1,09 (0,22; 5,47)	
Wartość p	0,734		0,917	

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 71, 72.

Po zakończeniu badania podmiot odpowiedzialny podjął decyzję o porównaniu wyników skuteczności poliheksanidu uzyskanych w badaniu rejestracyjnym z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia – pacjenci ci zostali wyszukani w ramach systematycznego przeglądu literatury. W porównaniu wyników uwzględniono „efekt badania” – według rozszerzonego badania retrospektywnego Papa 2020 odsetek wyleczeń pacjentów stosujących 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny wyniósł 57,8%, natomiast w badaniu Study 043/SI był równy 88,5%. Odsetek wyleczonych pacjentów był więc w badaniu znacznie większy niż ten obserwowany w rzeczywistych warunkach. Różnicę, wynoszącą 30,7%, uwzględniono w zestawieniu efektów jako potencjalny błąd związany z wpływem związanym z udziałem w badaniu („efekt badania”).

W tabeli poniżej przedstawiono efekt leczenia (odsetek pacjentów wyleczonych bez zabiegu chirurgicznego) poliheksanidu 0,8 mg/ml w porównaniu z brakiem leczenia (kontrola historyczna).

Tabela 12. Porównanie poliheksanidu 0,8mg/ml z nieleczonymi pacjentami (kontrola historyczna) z uwzględnieniem i bez uwzględnienia „efektu badania”

Źródło	Study 043/SI	Przegląd systematyczny
Leczenie	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo	Brak
n	66	56
Wyleczonych	56	11
% Wyleczonych (95%CI)	84,8% (73,9%; 92,5%)	19,6% (10,2%; 32,4%)
% Wyleczonych z uwzględnieniem 30,7% „efektu badania” (95%CI)	84,8% (73,9%; 92,5%)	50,3% (36,6%; 64,1%)
Nieskorygowany wpływ leczenia – średnia różnica (95%CI)	65,2% (49,3%; 77,5%)	
Efekt leczenia – średnia różnica (95% CI) skorygowane o „efekt badania”	34,5% (16,8%; 49,8%)	

Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s. 76.

Po uwzględnieniu szacunkowej wartości „efektu badania” wynoszącej 30,7%, efekt placebo osiągnąłby hipotetyczne kliniczne ustąpienie choroby w przypadku 50,3% pacjentów, w porównaniu do 84,8% pacjentów stosujących ocenianą technologię.

Lim 2008

Do analizy włączono również artykuł Lim 2008, który dotyczył porównania poliheksanidu, stosowanego w stężeniu mniejszym niż w ocenianej technologii tj. 0,02%, z chlorheksydyną w stężeniu 0,02%, podawanych w monoterapii w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u osób dorosłych. Na podstawie danych przedstawionych w badaniu stwierdzono, że leczenie zakończyło się powodzeniem u 18 pacjentów (78,3%) leczonych PHMB oraz u 24 pacjentów (85,7%) leczonych chlorheksydyną ($p=0,71$). Pogorszenie wystąpiło w pięciu oczach leczonych PHMB i czterech oczach leczonych chlorheksydyną. Poprawę ostrości wzroku odnotowano u 13 oczu (56,5%) otrzymujących PHMB oraz u 20 oczu (71,4%) otrzymujących chlorheksydynę. Różnica między tymi grupami nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,54$). Łagodne bliznowacenie rogówki w jednym kwadrancie obserwowano w 43,5% oczu leczonych PHMB i w 71,4% oczu leczonych chlorheksydyną, natomiast umiarkowane bliznowacenie rogówki w dwóch lub trzech kwadrantach występowało w 21,7% oczu leczonych PHMB oraz w 10,7% oczu leczonych chlorheksydyną. Przeszczep rogówki (keratoplastyka penetrująca) był konieczny w trzech oczach z grupy PHMB (13%) oraz w dwóch oczach z grupy chlorheksydyny (7,2%) ($p=0,65$).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż choć leczenie chlorheksydyną wykazało liczbowo lepsze wyniki we wszystkich ocenianych wskaźnikach, w porównaniu do poliheksanidy, różnice wyników nie były statystycznie istotne.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Dane dotyczące analizy bezpieczeństwa leku Akantior pochodzą z dwóch badań klinicznych: badania rejestracyjnego Study 043/SI (N=134) oraz badania wspierającego Study 042/SI przeprowadzonego wśród zdrowych ochotników (N=27). Oceniano wyniki uzyskane w grupie 69 pacjentów otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo (interwencja) i 65 pacjentów otrzymujących 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny (komparator) z badania 043/SI oraz wyniki z grupy 27 uczestników otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek Akantior u pacjentów z zapaleniem

rogówki wyniosła 120 (min: 10; max: 387) dni w grupie interwencji i 100 (min: 28; max: 233) dni w grupie komparatora.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek uczestników, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) w badaniu rejestracyjnym 043/SI oraz badaniu Study 042/SI.

Tabela 13. Ogólny profil bezpieczeństwa

Badanie	Study 043/SI		Study 042/SI
	0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo (N=69) n (%)	0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny (N=65) n (%)	0,8 mg/ml poliheksanidu (N=27) n (%)
Liczba pacjentów			
Jakiegokolwiek AE	31 (44,9)	29 (44,6)	16 (59,3)
Jakiegokolwiek TEAE	–	–	16 (59,3)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (2,9)	1 (1,5)	0
AE I–II stopnia (łagodne, umiarkowane)	29 (42,0)	28 (43,1)	19 (66,4)
AE III–V stopnia (poważne, zagrażające życiu, śmiertelne)	4 (5,8)	5 (7,7)	0
AE prowadzące do przerwania leczenia (ang. <i>interruption</i>)	11 (15,9)	6 (9,2)	–
AE prowadzące do śmierci	0	0	0

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniało w trakcie leczenia (ang. *Treatment-Emergent Adverse Event*)

Źródło: EPAR Akantior, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf, s.116, 123.

W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI częstość występowania jakiegokolwiek AE wyniosła ok. 59%. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów w badaniu 043/SI była zbliżona pomiędzy grupami (ok. 45%). Najczęściej występujące AEs były I-II stopnia. W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo częściej, w porównaniu do grupy przyjmującej 0,2 mg/ml poliheksanidu + propamidyna, występowały AE prowadzące do przerwania leczenia (ok. 16% vs. 9%).

Najczęściej występujące TEAE wśród pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI obejmowały: zabarwienie spojówek (33,3%), zabarwienie rogówek (29,6%), ból w miejscu podania (18,5%) oraz przekrwienie spojówek (14,8%). Wśród najczęściej występujących AE w grupach pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo oraz 0,2 mg/ml poliheksanidu + propamidyna wymieniano m.in. ból oka (13% vs. 10,8%), przekrwienie oka (11,6% vs. 10,8%), zwiększone łzawienie (8,7% vs. 3,1%), podrażnienie oka (1,4% vs. 6,2%) oraz światłowstręt (2,9% vs. 4,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, zagrażających życiu lub powodujących utratę wzroku, u zdrowych ochotników w badaniu 042/SI. Nie zgłoszono żadnych AEs prowadzących do zgonu u pacjentów z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba* w badaniu 043/SI. Odnotowano łącznie 13 AEs u 9 pacjentów, które sklasyfikowano jako poważne, w tym u 5,8% w grupie interwencji oraz u 7,7% chorych leczonych w grupie komparatora. Cztery spośród tych zdarzeń zostały dodatkowo zaklasyfikowane jako ciężkie według kryteriów Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. *The Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): perforacja rogówki (1 przypadek w grupie 0,8 mg/ml poliheksanidu, 1 przypadek w grupie leczenia skojarzonego), przeszczep rogówki (1 przypadek w grupie 0,8 mg/ml poliheksanidu) oraz pogorszenie widzenia (1 przypadek w grupie 0,8 mg/ml poliheksanidu).

Łącznie 3 pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI przerwało leczenie na skutek występujących AEs. Żadne ze zdarzeń nie zostało jednak uznane za poważne. W głównym badaniu rejestracyjnym 043/SI 13 pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (7 w grupie 0,8 mg/ml poliheksanidu oraz 6 w grupie leczenia skojarzonego). W sumie 7 zdarzeń zaklasyfikowano jako ciężkie, w tym 4 u pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu i 3 u pacjentów leczonych w schemacie skojarzonym.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból oka (13,0%) i przekrwienie oka (11,6%). Najcięższe działania niepożądane obejmowały: perforację rogówki (1,4%), przeszczep rogówki (1,4%) i pogorszenie widzenia (1,4%), które są również częścią naturalnego przebiegu chorób.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Kategorie częstości definiuje się następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 14. Działania niepożądane obserwowane wśród pacjentów w badaniu Study 043/SI

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie spojówki Zakażenie oka
Zaburzenia oka	Bardzo często	Ból oka
	Często	Perforacja rogówki Pogorszenie widzenia Wrzodziejące zapalenie rogówki Ubytki nabłonka rogówki Nacieki na rogówce Punkcikowate zapalenie rogówki Rozdarcie Przekrwienie spojówki Zapalenie oka Podrażnienie oka Światłowstręt Brodawki spojówki Świąd oka Wydzielina w oku Obrzęk oka Uczucie obecności ciała obcego Dyskomfort w oku Suchość oka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Nasilenie stanu Ból w miejscu podania Dyskomfort w miejscu podania Nietolerancja produktu Świąd w miejscu podania
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Przetrzywał ubytek nabłonka Objawy toksyczności na różne substancje
Procedury medyczne i chirurgiczne	Często	Przeszczep rogówki

Źródło: ChPL Akantior, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akantior-epar-product-information_pl.pdf, s. 5 [dostęp: 15.11.2024].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹², na dzień 22.01.2025 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Akantior.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³ na dzień 22.01.2025 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej poliheksanid. Wyszukiwanie ograniczono do ocenianego wskazania tj. zapalenie rogówki wywołane przez *Acanthamoeba*. Zidentyfikowano 8 przypadków działań niepożądanych, z czego 8 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 0 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (8);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (4);
- zaburzeń oka (3);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (3);
- infekcji i zarażeń (2);
- zaburzeń metabolicznych i odżywiania (2).

W bazie EudraVigilance¹⁴ do dnia 22.01.2025 r. odnotowano 53 przypadki działań niepożądanych związanych z leczeniem substancją czynną poliheksanid i dotyczyły one najczęściej:

- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (17);
- zaburzeń oka (17);
- zaburzeń układu immunologicznego (13);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (12);
- zaburzeń serca (8);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (8);
- zaburzeń naczyniowych (7);
- infekcji i zarażeń (5);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (5).

W bazie VigiAccess¹⁵ prowadzonej przez WHO, w dniu 22.01.2025 r. odnotowano 64 przypadki działań substancji czynnej poliheksanid, które dotyczyły m.in.:

- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (26);
- zaburzeń oka (18);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (11);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (10);
- zaburzeń układu immunologicznego (8);
- zaburzeń układu nerwowego (8);
- zaburzeń serca (6);
- infekcji i zarażeń (6);
- zaburzeń naczyniowych (6).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie skuteczności

Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego badania Study 043/SI wskazują, iż wskaźnik ustąpienia objawów klinicznych po 12 miesiącach od randomizacji (ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*, CRR₁₂) był nieco niższy dla 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo niż 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny i wyniósł odpowiednio ok. 85% vs 89%. Należy zaznaczyć, że różnica wyników nie była istotna statystycznie ($p=0,544$).

¹² <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6> [dostęp: 22.01.2025].

¹³ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 22.01.2025].

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 22.01.2025].

¹⁵ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 22.01.2025].

Mediana czasu do wyleczenia wynosiła 140 dni (95%CI: 117; 150) dla interwencji i 114 dni (95%CI: 91; 127) dla ramienia porównawczego, przy czym różnica między grupami leczenia była statystycznie istotna ($p=0,0442$). Dodatkowo, podczas 90-dniowego okresu obserwacji po zakończeniu terapii nie zaobserwowano nawrotu choroby u żadnego pacjenta.

W zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, tj. oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D-5L i VFQ-25 [Kwestionariusz Funkcji Wzrokowych, ang. *Visual Function Questionnaire*]), średniej zmiany najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) oraz uszkodzeń rogówki, wyniki były podobne między grupami. W żadnym z powyższych punktów końcowych nie uzyskano różnicy wyników istotnej statystycznie.

Należy zaznaczyć, iż w obu grupach badania zaobserwowano poprawę wyników w zakresie kwestionariuszy oceny jakości życia od punktu wyjściowego do wizyty kończącej badanie. W zakresie wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS) poprawa wyniosła ok. 18 punktów w grupie interwencji i ok. 19 w grupie komparatora, natomiast w zakresie kwestionariusza VFQ-25 ok. 24 w obu grupach badania. Zmiany te były istotne statystycznie w obrębie danego ramienia ($p<0,0001$).

Podsumowując, w głównym badaniu rejestracyjnym dla technologii Akantior nie wykazano wyższości (*superiority*) w stosunku do wybranego komparatora. Z uwagi na wątpliwości metodologiczne dotyczące hipotezy *non-inferiority*, oceniana technologia nie może być uznana za technologię o nie mniejszej skuteczności niż komparator.

Dodatkowo, wyniki skuteczności dla poliheksanidu uzyskane w badaniu rejestracyjnym porównano z danymi historycznej grupy kontrolnej pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia – pacjenci ci zostali wyszukani w ramach systematycznego przeglądu literatury. Według danych historycznych, wskaźnik ustąpienia objawów klinicznych (CRR) wyniósł 19,6% – pozostałe 80,4% pacjentów wymagało zabiegu chirurgicznego. „Efekt badania” wynoszący 30,7% oszacowano na podstawie wyników zaobserwowanych dla wybranego leku porównawczego w badaniu Study 043/SI i rozszerzonym badaniu retrospektywnym Papa 2020. Różnica w CRR po 12 miesiącach między ocenianą technologią (dane z badania Study 043/SI) a nieleczonymi pacjentami (kontrola historyczna) bez uwzględnienia „efektu badania” wyniósł 65,2%, a po uwzględnieniu – 34,5%.

Interpretując powyższe zestawienie wyników należy mieć na uwadze heterogeniczność obu populacji, co stanowi jego istotne ograniczenie. Dodatkowo, występujące u pacjentów stadium choroby nie zostało opisane w żadnym z badań włączonych do przeglądu systematycznego (kontrola historyczna), natomiast pacjenci wymagający pilnej interwencji chirurgicznej byli wykluczani z badania Study 043/SI. Potencjalnie większa liczba pacjentów z zaawansowanym stadium choroby w kontroli historycznej mogła więc wpłynąć na obniżenie wyników CRR zgłoszonych w tej grupie.

Do analizy włączono również artykuł Lim 2008, który dotyczył porównania poliheksanidu, stosowanego w stężeniu mniejszym niż w ocenianej technologii tj. 0,02%, z chlorheksydyną w stężeniu 0,02%, podawanych w monoterapii w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u osób dorosłych. Na podstawie przedstawionych danych, stwierdzono, iż choć leczenie chlorheksydyną wykazało liczbowo lepsze wyniki we wszystkich ocenianych wskaźnikach, w porównaniu do poliheksanidu, różnice wyników nie były statystycznie istotne.

Podsumowanie bezpieczeństwa

Główne dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badania rejestracyjnego Study 043/SI oraz badania wspierającego Study 042/SI przeprowadzonego wśród zdrowych ochotników. Oceniano wyniki uzyskane w grupie pacjentów otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo (interwencja) i pacjentów otrzymujących 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny (komparator) z badania 043/SI oraz wyniki z grupy uczestników otrzymujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI.

W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu w badaniu 042/SI częstość występowania jakiegokolwiek AE wyniosła ok. 59%. Z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów w badaniu 043/SI była zbliżona pomiędzy grupami (ok. 45%). Większość zdarzeń miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Większość AE zgłoszonych w badaniu 043/SI, w obu ramionach, dotyczyła zaburzeń w obrębie oka, wśród najczęściej występujących AEs wymieniano m.in. ból oka, przekrwienie oka, zwiększone łzawienie, podrażnienie oka oraz światłowstręt. Przy czym dwa ostatnie zdarzenia były zgłaszane częściej w grupie pacjentów leczonych 0,2 mg/ml poliheksanidu + propamidyną.

Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonów wśród pacjentów biorących udział w badaniach 042/SI oraz 043/SI. Łącznie 13 AEs sklasyfikowano jako poważne, w tym u 5,8% leczonych 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo oraz u 7,7% chorych leczonych w schemacie skojarzonym. Cztery spośród tych zdarzeń zostały dodatkowo

zaklasyfikowane jako ciężkie według kryteriów CIOMS: perforacja rogówki (2 przypadki), przeszczep rogówki oraz pogorszenie widzenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo był podobny do profilu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego 0,2 mg/ml poliheksanidu + 1 mg/ml propamidyny. W grupie pacjentów przyjmujących 0,8 mg/ml poliheksanidu + placebo częściej, w porównaniu do grupy leczenia skojarzonego, występowały AE prowadzące do przerwania leczenia. Warto mieć na uwadze, że w obu grupach pacjentów ta sama substancja czynna była częścią schematu leczenia, dlatego nie można jednoznacznie porównać ich profilu bezpieczeństwa. Brak jest również danych dotyczących stosowania poliheksanidu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Dane wejściowe do modelu

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Zgodnie z ChPL Akantior zalecana dawka to 1 kropla produktu leczniczego (1 pojemnik jednodawkowy) podawana do chorego oka zgodnie z następującym schematem:
Faza intensywnego 19-dniowego leczenia:
 - 16 razy na dobę w odstępie co godzinę, tylko w ciągu dnia, przez pięć dni;
 - 8 razy na dobę w odstępie co 2 godziny, tylko w ciągu dnia, przez kolejne siedem dni;
 - 6 razy na dobę w odstępie co 3 godziny, tylko w ciągu dnia, przez kolejne siedem dni.Faza kontynuacji leczenia:
 - 4 razy na dobę w odstępie co 4 godziny, do momentu wyleczenia (tj. wygojenie rogówki, brak stanu zapalnego rogówki lub brak oznak zakażenia) i przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy.
- Do obliczeń przyjęto maksymalny, roczny horyzont czasowy terapii. Dodatkowo oszacowano koszt terapii w czasie 140 dni (mediana czasu do wyleczenia w ramieniu interwencji na podstawie badania rejestracyjnego Study 043/SI).
- Na czas pobierania danych z [redacted]. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jeden pojemnik jednodawkowy substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej (euro) na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 18.12.2024 r.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 15. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 EUR [PLN]	4,2628	Tabela nr 245/A/NBP/2024
Dawka zalecana leku Akantior na podanie [mg]	0,025 – 1 pojemnik jednodawkowy	ChPL Akantior
Cena za 1 pojemnik jednodawkowy poliheksanidu [PLN]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 16. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Liczba pojemników jednodawkowych na podanie	Długość trwania cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Całkowita liczba pojemników w terapii	Cena za 1 pojemnik jednodawkowy [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=2x4x5	7	8=6x7
Faza intensywnego leczenia							
Poliheksanid	1	1	16	5	80	[redacted]	[redacted]
Poliheksanid	1	1	8	7	56	[redacted]	[redacted]

Substancja czynna	Liczba pojemników jednodawkowych na podanie	Długość trwania cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Całkowita liczba pojemników w terapii	Cena za 1 pojemnik jednodawkowy [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=2x4x5	7	8=6x7
Poliheksanid	1	1	6	7	42		
Faza kontynuacji leczenia							
Poliheksanid	1	1	4	346	1 384		
						SUMA	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 17. Oszacowanie kosztów interwencji w oczekiwanym czasie do wyleczenia [140 dni]

Substancja czynna	Liczba pojemników jednodawkowych na podanie	Długość trwania cyklu [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Całkowita liczba pojemników w terapii	Cena za 1 pojemnik jednodawkowy [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=2x4x5	7	8=6x7
Faza intensywnego leczenia							
Poliheksanid	1	1	16	5	80		
Poliheksanid	1	1	8	7	56		
Poliheksanid	1	1	6	7	42		
Faza kontynuacji leczenia							
Poliheksanid	1	1	4	121	484		
						SUMA	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt terapii z wykorzystaniem poliheksanidu wyniósł ok. [redacted] PLN. Z kolei koszt terapii w oczekiwanym czasie do wyleczenia (140 dni) wyniósł ok. [redacted] PLN.

Komentarz analityków

Ze względu na brak celowanej i refundowanej terapii dla chorych z zapaleniem rogówki wywołanym przez Acanthamoeba w Polsce odstąpiono od szacowania kosztów komparatora.

Zgodnie z przeglądem wcześniejszych ocen AOTMiT, przedmiotem oceny Agencji w leczeniu zapalenia rogówki spowodowanego przez Acanthamoeba była jedna substancja czynna – propamidyna (Brolene). Ocena ta dotyczyła objęcia leku refundacją w ramach importu docelowego. Zgodnie z Rekomendacją Prezesa¹⁶, w 2012-2013 r., Minister Zdrowia wydał łącznie 3 zgody na refundację terapii produktem leczniczym Brolene, 0,1% roztwór kropli do oczu. Sprowadzone opakowania zostały zrefundowane, na łączną sumę ok. 760 PLN netto.

Ponadto, należy wspomnieć, iż w aptekach dostępny jest również nierefundowany wyrób medyczny Ocusept – krople do oczu zawierające chlorheksydynę 0,02%, którego koszt za jedno opakowanie dla pacjenta nie przekracza ok. 50 zł¹⁷.

7.3. Model farmakoeconomiczny

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej leku Akantior we wskazaniu: leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez Acanthamoeba u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 08.11.2024 roku, a zaktualizowano w dniu 23.01.2025 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

¹⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/212/REK/RP_49_2014_Brolene.pdf [dostęp: 04.11.2024].

¹⁷ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/100565,Ocusept-krople-do-oczu> [dostęp: 19.12.2024].

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Akantior, poliheksanid i poliheksametylen biguanidu, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono jedno zestawienie kosztów dotyczące stosowania leku Akantior (poliheksanid). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024 Niemcy Link	Populacja: dorośli i dzieci od 12 r.ż. z zapaleniem rogówki wywołanym przez ameby z rodzaju <i>Acanthamoeba</i>. Horyzont czasowy: 120 dni (mediana czasu trwania terapii z badania rejestracyjnego). Źródła danych klinicznych: • Ustawowe Ubezpieczenie Zdrowotne w Niemczech (niem. <i>gesetzliche Krankenversicherung, GKV</i>). • Dokumentacja podmiotu odpowiedzialnego, opinia eksperta zewnętrznego.	Brak	Informacje od firmy: • Koszty terapii dotyczą leczenia jednego oka na pacjenta. Leczenie obu oczu jest możliwe, przy czym może to podwoić koszty. • Obliczenia opierają się na przykładowym, medianowym czasie trwania terapii wynoszącym 120 dni, zgodnie z danymi z badania rejestracyjnego. Koszty leczenia w czasie trwania terapii: Koszty leczenia na pacjenta: 164 272,10 EUR. Komentarze do analizy: • Roczne koszty terapii obejmują wyłącznie koszty leku – nie uwzględniono kosztów dodatkowych. • Dane dla dolnej granicy przyjętej populacji są niedoszacowane, a dla górnej granicy obarczone niepewnością.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie kosztów terapii z zastosowaniem poliheksanidu, w czasie trwania wynoszącym 120 dni. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł ok. 164 tys. EUR (≈ 690 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach założono, że koszty terapii dotyczą leczenia jednego oka na pacjenta.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Akantior (poliheksanid) we wskazaniu: leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba* u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.11.2024 r., a zaktualizowano w dniu 23.01.2025 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Akantior, poliheksanid i poliheksametylen biguanidu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Akantior

Organizacja rok kraj/rejon	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, (NICE) 2024 Wielka Brytania Link	Leczenie zapalenia rogówki <i>Acanthamoeba</i> u osób w wieku 12 lat i starszych.	W trakcie	Przewiduje się, że temat ten będzie miał znaczenie dla pacjentów, opiekunów, specjalistów i pracowników zdrowia publicznego, aby zapewnić realizację korzyści klinicznych, zajęcie się nierównościami w użytkowaniu i pomóc im w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów NHS. Przewidywany termin decyzji: Do potwierdzenia
Gemeinsame Bundesausschuss, (G-BA) 2024 Niemcy Link	Zapalenie rogówki wywołane przez <i>Acanthamoeba</i> u osób w wieku 12 lat i starszych.	W trakcie	Planowana publikacja oceny korzyści i rozpoczęcie procedury zgłaszania pisemnych uwag: połowa marca 2025 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akantior odnaleziono dwie informacje o trwających analizach w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Roczny koszt terapii z wykorzystaniem poliheksanidu wyniósł ok. ████████ PLN. Z kolei koszt terapii w oczekiwanym czasie do wyleczenia (140 dni) wyniósł ok. ████████ PLN.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA odnaleziono analizę niemiecką IQWiG przedstawiającą oszacowanie kosztów terapii z zastosowaniem poliheksanidu, w czasie trwania wynoszącym 120 dni. Przy przyjętych przez firmę założeniach, roczny koszt leczenia wyniósł ok. 164 tys. EUR (≈ 690 tys. PLN) na pacjenta. W obliczeniach założono, że koszty terapii dotyczą leczenia jednego oka na pacjenta.

Z kolei, w wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akantior odnaleziono dwie informacje o trwających analizach w Wielkiej Brytanii i Niemczech.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Nieliczna populacja – 69 pacjentów otrzymało ocenianą interwencję.
- 74,6% pacjentów w badaniu stosowało dodatkowo inne leki okulistyczne, w tym m.in. fluorochinolony (52,2%), kortykosteroidy (33,6%) oraz antybiotyki (14,9%).
- Poliheksanid w różnym stężeniu (0,08% vs. 0,02%) był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.
- Komparator stanowiła niezarejestrowana terapia skojarzona poliheksanidu z propamidyną.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia (oczne kortykosteroidy stosowane były u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w grupie interwencji w porównaniu do grupy komparatora, tj. 47,8% vs 24,6%).
- Ograniczone dane dotyczące populacji pediatrycznej – do badania włączono jedynie 3 pacjentów w wieku 12-18 lat.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było przeprowadzone w warunkach polskich (pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się we Włoszech i w Wielkiej Brytanii).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba nowych przypadków rocznie (60) jest oszacowaniem niedokładnym.
- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Akantior.
- Łącznie 8 uczestników zgłosiło poważne odstępstwa od protokołu. Były one związane ze stosowaniem niedozwolonych leków (n=3), nieprzestrzeganiem harmonogramu dawkowania (n=4) lub procedur protokołu (n=1).
- Wybrany poziom dawki monoterapii w ramieniu interwencji opiera się na hipotezie, iż stężenie poliheksanidu powyżej 0,2 mg/ml może prowadzić do lepszej penetracji rogówki, co z kolei zwiększa skuteczność leczenia. Nie dostarczono jednak danych potwierdzających to założenie.
- W przypadku choroby obustronnej uwzględniono jedynie oko bardziej dotknięte chorobą. Drugie natomiast było leczone najlepszym dostępnym w danym ośrodku leczeniem, zgodnym z praktyką kliniczną. W badaniu 13 z 135 pacjentów (9,6%) miało obustronną AK. Należy zaznaczyć, iż nie wyjaśniono jaką terapię zastosowano do drugiego oka w przypadku choroby obustronnej oraz nie udostępniono wyników jego leczenia.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod kątem historii leczenia, fakt, że poliheksanid w różnym stężeniu był częścią schematu leczenia zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora, a także fakt, że większość pacjentów stosowało w trakcie badania inne leki okulistyczne) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli i dzieci od 12 r.ż. z zapaleniem rogówki wywołanym przez *Acanthamoeba*.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Ocena wskaźnika klinicznego wyleczenia po 12 miesiącach od randomizacji (ang. *Clinical Resolution Rate at 12 months*, CRR_12).
- Czas do wyleczenia.
- Ocena jakości życia przy użyciu Kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *EuroQol 5 Dimensions Questionnaire 5 Level*, EQ-5D-5L oraz Kwestionariusza Funkcji Wzrokowych (ang. *Visual Function Questionnaire*, VFQ-25).
- Ocena najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *Best Corrected Visual Acuity*, BCVA) za pomocą otworka stenopeicznego, z lub bez użycia okularów, miękkich soczewek kontaktowych lub sztywnych soczewek kontaktowych.
- Ocena stopnia owrzodzenia rogówki przy użyciu lampy szczelinowej z dwuetapową skalą oceny.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Odsetek pacjentów, u których doszło do wyleczenia po 12 miesiącach stosowania leku [%]: min. 84.
- Mediana czasu do wyleczenia [dni]: 140.
- Poprawa w zakresie oceny jakości życia – zmiana wyniku od wartości wyjściowych do wizyty kończącej leczenie [średnia]:
 - w wyniku w skali VAS: min. 17;
 - w wyniku kwestionariusza VFQ-25: min. 23.
- Poprawa BCVA w skali logMAR od wartości wyjściowych [średnia]: min. -0,25;
- Poprawa w zakresie stopnia owrzodzenia rogówki – zmiana wyniku od stanu wyjściowego do wizyty kończącej leczenie.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Clinical Trials NCT03274895** Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% PHMB Ophthalmic Solution in Comparison With 0.02% PHMB + 0.1% Propamidine Combination Therapy in Subjects Affected by Acanthamoeba Keratitis, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274895?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=3&tab=table> [dostęp: 5.11.2024].
- Dart J. 2024** Dart J., Papa V., Rama P. et al. The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1%, Ophthalmology, 2024;131(3):277-287, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642023007108?via%3Dihub> [dostęp: 5.11.2024].
- Lim N. 2008** Lim N., Goh D., Bunce C. et al. Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of Acanthamoeba Keratitis, American Journal of Ophthalmology, 2008;145(1):130-135, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939407007878?via%3Dihub> [dostęp: 5.11.2024].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- Fanselow 2021** Fanselow N., Sirajuddin N.n Yin X-T., Huang A. et al. Acanthamoeba Keratitis, Pathology, Diagnosis and Treatment, Pathogens, 2021; 10(3): 323, <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/3/323#:~:text=Acanthamoeba%20Keratitis%2C%20Pathology%2C%20Diagnosis%20and%20Treatment%201%201.,5%205.%20Diagnosis%20...%206%206.%20Treatment%20> [dostęp: 22.01.2025].
- G-BA 2024** Gemeinsame Bundesausschuss, (G-BA), 2024, Niemcy, <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1138/> [dostęp: 23.01.2025].
- IQWiG 2024** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024, Niemcy, https://www.iqwig.de/download/g24-26_polihexanid_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 23.01.2025].
- Kaufman 2022** Kaufman A., Tu E. Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach, The Ocular Surface, 2022;25: 26-36, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012422000295> [dostęp: 22.01.2025].
- NICE 2024** National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024, Wielka Brytania, <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11643> [dostęp: 23.01.2025].
- The College of Optometrists 2024** The College of Optometrists, 2024, Wielka Brytania, https://www.college-optometrists.org/clinical-guidance/clinical-management-guidelines/microbialkeratitis_acanthamoebasp [dostęp: 22.01.2025].

Pozostałe publikacje

- ChPL Akantior** ChPL Akantior https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akantior-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.10.2024].
- EPAR Akantior** EPAR Akantior https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 31.10.2024].
- EudraVigilance** EudraVigilance Database, <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 15.11.2024].
- FDA** Baza FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 22.01.2025].
- GBD** Global Burden of Disease, <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/qbd-2019-disability-weights> [dostęp: 12.11.2024].
- GUS 2024** GUS 2024, <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 13.12.2024].
- Interna Szczeklika** Medycyna Praktyczna. Interna Szczeklika <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.XI.B.61.1.2> [dostęp: 19.12.2024].
- Kosik-Bogacka D. 2010** Kosik-Bogacka D. et al. „Pełzaki z rodzaju Acanthamoeba jako czynnik etiologiczny zapalenia rogówki oka” Klinika Oczna 2010, 112 (4-6) [dostęp: 8.11.2024].
- NCT06213649** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06213649?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=2&tab=table> [dostęp: 5.11.2024].
- NCT06641882** <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06641882?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=4&tab=table> [dostęp: 5.11.2024].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> [dostęp: 22.01.2025].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego <https://eli.gov.pl/eli/DU/2023/870/oqj> [dostęp: 12.11.2024].
- Receptura apteczna** Receptura apteczna, srebra azotan <https://receptura.edu.pl/srebro-azotan-argenti-nitras/> [dostęp: 19.12.2024].
- RP 49/2014** Rekomendacja nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/213/REK/RP_49_2014_Brolene.pdf [dostęp 04.11.2024].

SRP 53/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2014 z dnia 10 lutego 2014 r., https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/213/SRP/U_6_89_140210_stanowisko_53_Brolene_import.pdf [dostęp 04.11.2024].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-bezpieczenstwa6 [dostęp: 22.01.2025].
WHO, VigiAccess	WHO VigiAccess Database, https://vigiaccess.org/ [dostęp: 22.01.2025].
Zhang Y. 2023	Zhang Y., Xu X., Wei Z. et al., <i>The global epidemiology and clinical diagnosis of Acanthamoeba keratitis</i> . Journal of Infection and Public Health. 2023; 16(6): 841-852, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123001016 [dostęp: 13.11.2024].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Acanthamoeba keratitis is a rare, painful, and sight-threatening infection caused by Acanthamoeba species, a family of free-living, ubiquitous protozoa commonly found in water, dust, and soil. This infection results from invasion of ocular tissue through a corneal lesion.

Epidemiology and risk factors

Acanthamoeba keratitis can affect people of all ages. However, most people who contract the infection are young or middle-aged and otherwise healthy, with the main predisposing factor being contact lens use (Randag et al 2019). The incidence of Acanthamoeba keratitis is described to be between 1 and 4 per million (Nielsen et al 2019, Randag et al 2019). The publication of the Dutch registry identified an estimated incidence rate of 1 in 21,000 soft contact lens users (Randag et al 2019), equating to 1 to 3.5 per million in the general population. The incidence of Acanthamoeba keratitis has increased rapidly over recent years (Nielsen et al 2019, Randag et al 2019, List et al 2021). The incidence of Acanthamoeba keratitis over a year is seasonal with most patients becoming infected during warmer months. This may be driven by people traveling to warmer climates or participating in aquatic leisure activities. Higher levels of Acanthamoeba are found in surface water during warmer months (List et al 2021).

Biologic features, aetiology and pathogenesis

Several different species and genotypes of Acanthamoeba have been recognized, all exist in two forms: an active form (trophozoite) and a dormant form (cyst). The trophozoite is the active form of Acanthamoeba; it can reproduce by binary fission in optimal growth conditions and cause human infections. In unfavourable conditions, Acanthamoeba trophozoites can transform into cysts; this is the dormant state of Acanthamoeba characterised by a very low metabolic rate but resistance to environmental challenges. Under favourable conditions, cysts transform gradually into the trophozoite and the trophozoites emerge from cyst through channels called ostioles, leaving an empty double-wall shell. The cystic form of Acanthamoeba is responsible for persistent disease. Damage starts at the moment Acanthamoeba enters the eye, proliferates and starts feeding from the cornea. This combined with a natural inflammatory responses causes corneal vascularisation, scarring and corneal perforation. Extra-corneal complications such as scleritis, retinal necrosis, cataract, glaucoma and iris atrophy can also occur. As a consequence, Acanthamoeba keratitis can require single or multiple corneal transplants to alleviate symptoms or restore vision once infection is eliminated.

Clinical presentation and diagnosis

If left untreated, the condition may frequently result in blindness, or the need for corneal transplant surgery. The goal of Acanthamoeba keratitis therapy is the removal of Acanthamoeba cysts and trophozoites from corneal tissue and the resolution of inflammation (Maycock et al 2016). The treatment course to reach these goals is often long and challenging, and while the trophozoite form is susceptible to multiple therapies, the cystic form is highly drug resistant and may persist for months.

Management

There are currently no drugs licensed for use in Acanthamoeba keratitis (AK) and no standard treatment is established across the EU. Thus, patients and ophthalmologists use unlicensed or off-label treatment options. Diamidines and biguanides are considered effective cysticidal anti-amoebic agents. The current approach for the treatment for Acanthamoeba keratitis includes biguanides (e.g. polyhexanide or chlorhexidine) with or without the addition of diamidines (e.g. propamidine or hexamidine). These products (including polyhexanide, propamidine, chlorhexidine and hexamidine), synthesised from time to time in laboratories/ pharmacies in the EU, although such manufacturing has not yet been carried out in compliance with GMP, are also used for the ocular treatment of AK, albeit not being approved for this indication. According to literature, in most cases additional concomitant therapy is applied (i.e. especially antibiotics, antifungals, corticosteroids and pain killers). In cases of medical failure, a surgical intervention (as amniotic membrane transplantation, deep anterior lamellar keratoplasty or penetrating keratoplasty) may be required in approximately one third of patients (Varacalli et al 2021; Robaei et al 2015; Randag et al 2019; List et al 2021). Early diagnosis and immediate medical care is required to alleviate acute symptoms of infection and to reduce infection load (i.e. density of Acanthamoeba) as soon as possible, in order to prevent major damage to the patients cornea and ultimately to maintain patients vision / prevent vision loss.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
The College of Optometrists, 2024, Wielka Brytania Link	<u>Management of Acanthamoeba keratitis:</u> - intensive (day and night) topical medical treatment with either a biguanide or a diamidine or a combination of the two: - biguanides: polyhexamethylene biguanide (PHMB), chlorhexidine; - diamidines: propamidine, dibromopropamidine, hexamidine; - the anti-fungal drug – voriconazole. - collagen cross-linking therapy; - systemic analgesia and/or topical cycloplegics – for pain relief as necessary; - topical steroid – to limit inflammation if severe; - topical antibiotics – as necessary for secondary bacterial infection; - lamellar or penetrating keratoplasty – if corneal irregularity, thinning and/or scarring is severe following complete control of infection. Category of evidence: not specified.
Kaufman 2022, Stany Zjednoczone Link	<u>Management of Acanthamoeba keratitis:</u> - biguanides: chlorhexidine, polyhexamethylene biguanide – a first-line agent; - diamidines: propamidine, hexamidine – a first-line agent; typically co-administered with another agent; - voriconazole – may be especially useful in deep corneal involvement; - BAK-containing antibacterial agents include ophthalmic fluoroquinolones (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin) – containing medication into the multimodal treatment regimen; - antibacterial agent: moxifloxacin; - systemic anti-inflammatory therapy (including oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and systemic corticosteroid agents) and immunosuppressive therapy – sometimes necessary to control extra-corneal disease involvement such as Acanthamoeba sclerokeratitis (ASK); - penetrating keratoplasty (PK). Category of evidence: not specified.
Fanselow 2021, Stany Zjednoczone Link	<u>Management of Acanthamoeba keratitis:</u> - biguanides: polyhexamethylene biguanide (PHMB) and chlorhexidine; - aromatic diamidines: propamidine and hexamidine – often used in combination with biguanides; - neomycin – with propamidine and dibromopropamidine; - NSAIDs – flurbi-profen – to treat extracorneal inflammation; - therapeutic corneal transplantation or various keratoplasties (especially Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, DALK) – most useful for patients who are experiencing vision loss due to either the advanced stromal destruction induced by uncontrolled infection or corneal scarring after medical eradication of the infection. Category of evidence: not specified.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Upierzimie proszę o uzupełnienie informacji w poniższych tabelach.

1. Epidemiologia

Lp.	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
1.	Leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat	35-100	35-100 (częstość występowania 1-4 na milion)	70%	Szacunki własne.

2. Technologie opcjonalne

UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie.

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/ albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku u objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie zapalenia rogówki wywołanego przez <i>Acanthamoeba</i> u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat	Roztwór chlorheksydyny 0,02% w postaci kropli ocznych	50%	40%	☐	☐	A. Arnaiz-Camacho, L. Goterris Bonet, L. Bisbe Lopez, S. Martin Nalda, J. Puig Galy, S. Garcia-Hidalgo, T. Pablos-Jiménez, A. Pairó-Salvador, <i>Acanthamoeba keratitis in the last decade. What have we learned?</i> , <i>Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)</i> , 2024, ISSN 2173-5794, https://doi.org/10.1016/j.oftale.2024.11.001 .
	Propamidina 1mg/ml	50%	40%	☒	☐	Aaron R. Kaufman, Elmer Y. Tu, <i>Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach</i> , <i>The Ocular Surface</i> , Volume 25,2022, Pages 26-36, ISSN 1542-0124, https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.04.003
	Przeszczep rogówki.	30%	10%	☐	☐	John K.G. Dart, Vincenzo Papa, Paolo Rama, Karl Anders Knutsson, Saj Ahmad, Scott Hau, Sara Sanchez, Antonella Franch, Federica Birattari, Pia Leon, Adriano Fasolo, Ewa Mrukwa Kominek, Katarzyna Jadczyk-Sorek, Fiona Carley, Parwez Hossain, Darwin C. Minassian,

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
						<i>The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1%, Ophthalmology, Volume 131, Issue 3, 2024,</i>

Uprzejmie proszę o odpowiedzi na poniższe pytania. Odpowiedzi powinny zostać poprzedzone zapoznaniem się z załącznikiem – dokumentem EPAR (European Public Assessment Report) Akantior, s. 41-65. W wymienionym dokumencie znajdują się szczegóły dotyczące badania (badań) klinicznego, na podstawie którego zarejestrowano oceniany produkt leczniczy. Celem kierowanych do Pani/Pana poniżej pytań jest sformułowanie schematu PICO (ang. Population, Intervention, Comparator(s), Outcomes), pozwalającego na zdefiniowanie pytania badawczego, stanowiącego punkt wyjścia dla dalszych etapów oceny technologii.

Populacja

1. Proszę zdefiniować populację, która wg Pani/Pana opinii powinna zostać włączona do badania klinicznego w celu zmierzenia skuteczności ocenianej interwencji w ocenianym wskazaniu.

Wszyscy pacjenci z zapaleniem rogówki o etiologii Acanthamoeba potwierdzonym w posiewach i/ lub PCR, i/lub badaniu mikroskopii konfokalnej rogówki in vivo.

2. Czy można spodziewać się różnic między populacją objętą badaniem klinicznym a populacją zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianej interwencji? Jeśli tak, jaki jest potencjalny wpływ tych różnic na skuteczność leczenia?

Populacje są tożsame

3. Czy pacjenci byli diagnozowani lub leczeni inaczej w badaniu w porównaniu ze standardową praktyką kliniczną? Jeśli tak, proszę o wyjaśnienie.

Nie.

4. Proszę podać istotne cechy socjodemograficzne pacjentów (np. wiek, pochodzenie etniczne) oraz kliniczne cechy wyjściowe (np. ciężkość stanu, choroby współistniejące), które mogą powodować różnice w wynikach leczenia.

Cechy socjodemograficzne pacjentów nie mają wpływu na różnice w wynikach leczenia. Stopień zaawansowania klinicznego zapalenia rogówki o etiologii Acanthamoeba ma istotny wpływ na wyniki leczenia. Postawienie rozpoznania we wcześniejszych stadiach choroby przyczynia się do lepszych wyników leczenia ocenianą technologią.

-
5. Jakie kryteria powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia ocenianą interwencją?
- Zdolność do wyrażenia świadomej zgody na proponowane leczenie.
 - Zdolność do rozumienia i przestrzegania wydanych zaleceń.
 - Ukończony 12 rok życia.
 - Objawy kliniczne odpowiadające zapaleniu rogówki o etiologii *Acanthamoeba*.
 - Wpływ leków stosowanych przed włączeniem do leczenia ocenianą technologią.
 - W przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Interwencja

1. Czy istnieją czynniki towarzyszące, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność ocenianej interwencji (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie, szkolenie w zakresie podawania leku itp.)?

Włączenie leczenia w początkowych stadiach choroby oraz wyszkolenie pacjenta w zakresie podaży leku i jego przechowywania zwiększa skuteczność ocenianej interwencji.

2. Czy zawodowe doświadczenie lekarza lub personelu medycznego odgrywa istotną rolę w decyzji o zastosowaniu ocenianej interwencji?

Tak.

3. Czy na decyzję o zastosowaniu ocenianej interwencji w praktyce klinicznej może mieć wpływ jej droga lub częstotliwość podawania?

Nie. Podanie leku jest wyłącznie w postaci kropli ocznych stosowanych miejscowo do oka.

4. Jakie mogą być istotne kryteria przerwania leczenia? Czy istnieje określony punkt czasowy, w którym sprawdza się efekt terapeutyczny?

Leczenie produktem leczniczym należy przerwać u pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

5. Proszę oszacować najbardziej prawdopodobny średni czas trwania leczenia ocenianą technologią. Do jakiego momentu powinna być prowadzona terapia (np. progresja choroby)?

Średni czas trwania leczenia to około 3-4 miesiące. W badaniu klinicznym mediana czasu do wyleczenia w badaniach klinicznych wynosiła 140 dni. Maksymalny zalecany czas trwania terapii to 365 dni.

6. Jak oceniana technologia wpisuje się w aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu (np. zastąpienie aktualnie dostępnej opcji leczenia lub ewentualny podział rynku)?

Oceniana technologia jest pierwszym celowanym leczeniem zapalenia rogówki o etiologii *Acanthamoeba*.

-
7. Proszę wskazać, jakie problemy mogą wystąpić w związku z zastosowaniem ocenianej technologii.

Powikłania miejscowe w postaci przekrwienia oka, bólu, dyskomfortu, świądu w miejscu podania. Do innych częstych powikłań związanych z zastosowanym leczeniem należą m.in.: zapalenie spojówek, zakażenie oka, suchość oka, brodawki spojówki, przetrwały ubytek nabłonka, wrzodziejące zapalenie rogówki. Najcięższe działania niepożądane to: perforacja rogówki, przeszczep rogówki i pogorszenie widzenia, które są również częścią naturalnego przebiegu choroby. Nie odnotowano istotnych powikłań ogólnoustrojowych po zastosowanym leczeniu.

Komparatory (alternatywne opcje leczenia)

1. Czy istnieją różne opcje leczenia dla różnych grup pacjentów zgodnie z ocenianym wskazaniem, w zależności od stopnia zaawansowania, wcześniejszego leczenia, poziomów biomarkerów itp.?

Tak, przeszczep terapeutyczny rogówki w zaawansowanych stadiach choroby i braku odpowiedzi na zastosowane leczenie zachowawcze.

2. Jakie są cele obecnego sposobu leczenia?

Uzyskanie całkowitego wyleczenia aktywnego zapalenia rogówki o etiologii *Acanthamoeba* oraz zredukowanie liczby pacjentów poddawanych keratoplastyce.

3. Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?

Brak standaryzacji leczenia oraz znaczne ograniczona dostępność stosowanych leków.

4. Czy istnieją czynniki, które mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność komparatorów (np. wcześniejsze, równoczesne lub późniejsze leczenie)?

Stosowanie się pacjenta do wydanych zaleceń dotyczących sposobu dawkowania leku, zgłaszania się na wizyty kontrolne.

5. Czy na decyzję o zastosowaniu komparatorów w praktyce klinicznej ma wpływ ich droga lub częstotliwość ich podawania?

Droga podania leku oraz częstotliwość podania nie ma wpływu na decyzję i zastosowaniu komparatorów.

Wyniki

1. Jakie punkty końcowe (efekty zdrowotne) powinny być monitorowane w polskim systemie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ocenianej technologii?
- a. Ocena ostrości wzroku.

- b. Ocena sprawności pacjenta po zakończonym leczeniu według odpowiednich kwestionariuszy.
 - c. Monitorowanie zdrowia psychicznego pacjentów po zastosowanym leczeniu.
2. Jeśli w podanym wskazaniu w ocenie skuteczności ujęte są zastępcze punkty końcowe takie jak parametry laboratoryjne, czy uważa je Pan/Pani za istotne z klinicznego punktu widzenia?

Nie dotyczy.

Pozostałe pytania

1. Proszę wskazać główny problem w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w przedmiotowym wskazaniu. W jakim obszarze choroba wpływa w sposób najbardziej istotny na życie pacjenta (np. ból, ograniczenie sprawności, skutki emocjonalne i psychologiczne)?

Ograniczenie sprawności (utrata samodzielności, problemy z poruszaniem się i wykonywaniem codziennych czynności) wynikających głównie z obniżenia ostrości wzroku.

2. Jaki minimalny czas trwania badania byłby odpowiedni dla przedmiotowego wskazania i jakie okresy obserwacji (ang. *follow-up*) są istotne? Należy wziąć pod uwagę zarówno wyniki długookresowe jak i krótkoterminowe. Proszę uzasadnić.

Odpowiedni minimalny czas trwania badania powinien obejmować 2 miesiące leczenia, w tym 19 dni intensywnego leczenia według schematu (16 razy na dobę przez 5 dni, 8 razy na dobę przez 7 dni, 6 razy na dobę przez kolejne 7 dni), następnie dawkowanie leku 4xdz do momentu ustąpienia zapalenia rogówki.

Minimalny okres obserwacji wynoszący co najmniej 30 dni od zakończenia stosowania wszystkich leków przyjmowanych miejscowo w leczeniu zapalenia rogówki wywołanego przez *Acanthamoeba*. W związku z obecnością utajonych form *Acanthamoeba* w postaci cyst bytujących w rogówce, istnieje ryzyko późnej wznowy zapalenia związanej z przejściem pierwotniaka z formy uśpionej do aktywnej – trofozoitu. W związku z powyższym zasadny jest dodatkowy 60 dniowy okres obserwacji by wykluczyć późną wznowę zapalenia.

3. Proszę wskazać ewentualne uwagi dotyczące badań niezbędnych przy kwalifikacji do leczenia ocenianą technologią i jego monitorowania.

Brak uwag.

4. Proszę podać ewentualne uwagi dotyczące dawkowania ocenianej technologii i komparatorów w badaniu klinicznym.

Brak uwag.

5. Proszę odnieść się do warunków podawania ocenianej technologii w Polsce – jakie utrudnienia mogą wystąpić i w jaki sposób ewentualnie należałoby je rozwiązać.

Niewłaściwe stosowanie się do wydanych zaleceń lekarskich

6. Inne uwagi.

Należy zwrócić uwagę na wysoki koszt terapii Akantiozem

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 21. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących poliheksanidu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of 0.08% PHMB Ophthalmic Solution in Comparison With 0.02% PHMB + 0.1% Propamidine Combination Therapy in Subjects Affected by Acanthamoeba Keratitis (NCT03274895)	III	Zakończone	–	13.08.2017	30.06.2021	30.03.2022	135	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03274895?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=3&tab=table	2.08.2023
bd	Retrospective Chart Review of Patients with Acanthamoeba Keratitis Who Have Received 0.8 Mg/ml Polihexanide As Part of a Compassionate Use Program: a Non-interventional Study with Secondary Use of Data (NCT06641882)	-	Rekrutuje	–	17.09.2024	31.12.2024	31.12.2024	40	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06641882?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=4&tab=table	brak
bd	Parasitic Ulcer Treatment Trial (NCT06213649)	III	Rekrutuje	–	1.07.2024	07.2024	07.2024	232	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06213649?cond=Acanthamoeba%20Keratitis&intr=polihexanide&rank=2&tab=table	brak

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 5.11.2024].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Akantior w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Akantior OR polihexanide	37
#2	Acanthamoeba Keratitis OR Keratitis, Acanthamoeba OR Acanthamoeba	57
#3	#1 AND #2	7

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Akantior w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 228 778
#2	Akantior OR polihexanide	591
#3	Acanthamoeba Keratitis OR Keratitis, Acanthamoeba OR Acanthamoeba	6 051
#4	#1 AND #2 AND #3	9

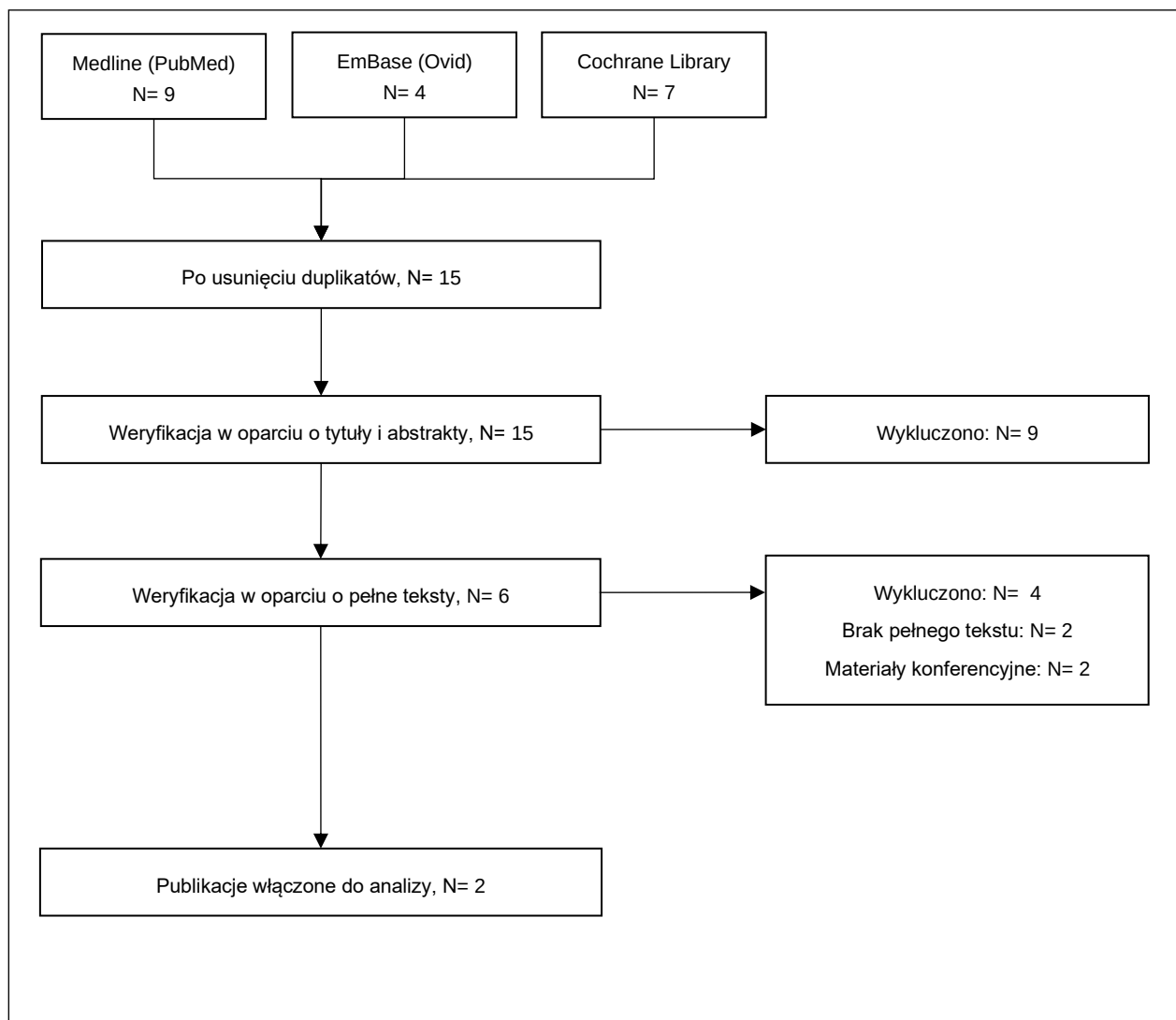
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Akantior w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 436 521
#2	randomized controlled trial.af.	1 158 511
#3	controlled clinical trial.af.	474 664
#4	placebo.af.	549 616
#5	clinical trials.af.	557 351
#6	(Akantior OR polihexanide).af.	191
#7	(Acanthamoeba Keratitis OR Keratitis, Acanthamoeba OR Acanthamoeba).af.	7 261
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3 181 280
#9	#6 AND #7 AND #8	4

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Akantior

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

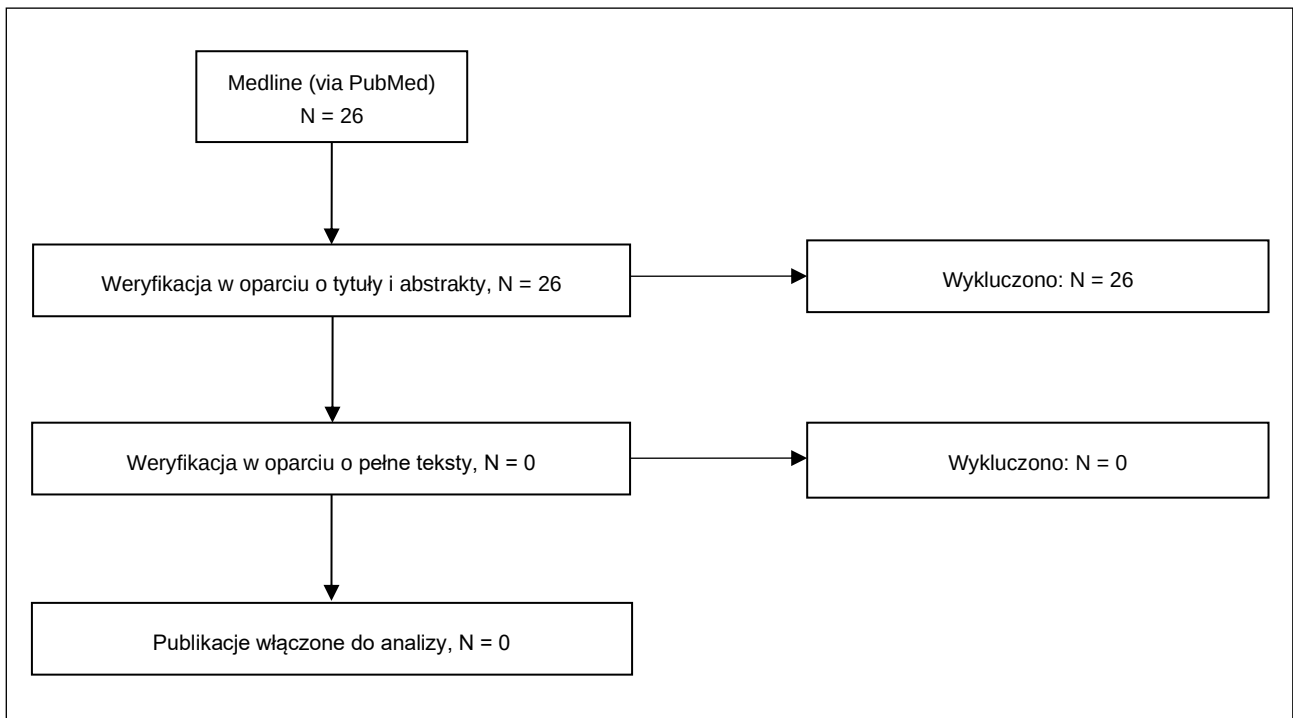
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Akantior (data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2025)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 873 547
#2	polihexanide OR Akantior	591
#3	#1 AND #2	26

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 3. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych dla leku Akantior

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.