

Medicinrådets vurdering af polihexanid til behandling af akanthamøbe keratitis

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. april 2026

Ikrafttrædelsesdato 29. april 2026

Dokumentnummer 240593

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Polihexanid (Akantior)

Indikation Polihexanid er indiceret til behandling af Akanthamøbe-keratitis hos voksne og børn i alderen fra 12 år.

Lægemiddelfirma Avanzanite Bioscience

ATC-kode S01AX24

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 19. september 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 7. februar 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. marts 2026

Rådets anbefaling 29. april 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 30 uger (150 arbejdsdage).
Der har været et clock-stop fra 13. maj 2025 til 27. juni 2025, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.
Der har været et clock-stop fra 27. oktober 2025 til 28. april 2026 grundet ændring af komparator.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende øjensygdomme



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet polihexanid til behandling af patienter med akanthamøbe keratitis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Avanzanite Bioscience.

Akanthamøbe keratitis

Akanthamøbe keratitis (AK) er en protozoinfektion (dvs. en infektion med en encellet organisme), der rammer hornhinden og forårsages af en encellet amøbe, som er almindeligt forekommende i vand og jord. Amøben formerer sig i hornhinden og ernærer sig af vævet. Dertil leder amøben til et inflammatorisk respons, og dermed forårsages skader på hornhinden. AK er den alvorligste type hornhindebetændelse og kan føre til synstab, hvis infektionen ikke behandles.

Hornhindebetændelse medfører indledningsvis symptomer såsom øget lysfølsomhed, tåreflåd, hurtigt indsættende synsnedsættelse samt kraftige smerter i øjet. Hvor stor konsekvens AK-infektionen har på patientens synsstyrke, afhænger i høj grad af hvor hurtigt behandling opstartes og sværhedsgraden af infektionen. Hvis sygdommen ikke behandles rettidigt eller patienten ikke responderer på anti-amøbisk behandling, er prognosen dårlig med forventet synsnedsættelse og evt. komplet tab af synet/øjet. Flertallet af patienter har efter endt akanthamøbeinfektion en væsentlig synsnedsættelse.

Infektionen rammer hovedsageligt brugere af kontaktlinser. I Danmark er incidensen af AK stigende og anslås til at være ca. 35 patienter om året.

Polihexanid

Polihexanid 0,8 mg/ml er indiceret til behandling af akanthamøbe keratitis hos voksne og børn i alderen fra 12 år. Polihexanid har tidligere været anvendt til behandling af AK i en lavere koncentration (0,2 mg/ml), men uden at være EMA-godkendt. Polihexanid gives som øjendråber. Indledningsvis behandles der 16 gange i døgnet, men behandlingshyppigheden reduceres gradvist til 4 dråber dagligt. Behandling fortsættes, indtil den behandlende læge vurderer, at infektionen er eradikeret.

Polihexanid er et biguanid, som er en type af desinficerende middel. Polihexanid virker på både den aktive trophozoit og amøbens cystestadie. Polihexanid binder til cellemembranens fosfolipider og medfører dermed skade på cellemembranen og celledød. Polihexanid kan desuden bindes til trophozoitens DNA og dermed medføre blokering af DNA-replikation.



Standardbehandling i Danmark

I rapporten beskrives to forskellige behandlingsmuligheder: medicinsk behandling og ingen medicinsk behandling, hvor patienten gennemgår en hornhindetransplantation for at redde øjet fra akantamøbeinfektionen. På det originale ansøgningstidspunkt for polihexanid i april 2025 blev der i dansk klinisk praksis anvendt 0,02 % klorhexidin i kombination med 0,1 % propamidin. Klorhexidin blev fremstillet magistrelt, dvs. det blev produceret af Region Hovedstadens apotek. Propamidin blev ikke markedsført i Danmark, men sælges i mange andre EU-lande. Propamidin blev på ansøgningstidspunktet givet ved en udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Jf. en afgørelse af Lægemiddelstyrelsen dateret 7. november 2025, kan propamidin ikke længere kvalificere til udleveringstilladelse. Dertil gjorde Lægemiddelstyrelsen opmærksom på, at EU-domstolen har en konsekvent retspraksis i forhold til, at sygehusapoteker ikke må fremstille og anvende magistrelle lægemidler såsom klorhexidin, hvis der findes et markedsført alternativ. På baggrund af Lægemiddelstyrelsens afgørelse har virksomheden indsendt en opdateret ansøgning med ingen medicinsk behandling som komparator (hvilket dog inkluderer hornhindeoperationer). Medicinrådet har på baggrund af Lægemiddelstyrelsens afgørelse accepteret at inkludere en sammenligning med ingen aktiv medicinsk behandling. Patienter, der ikke modtager medicinsk behandling, vil blive tilbudt hornhindetransplantation for at redde øjet fra akantamøbeinfektionen. Vurderingsrapporten vil både reflektere standardbehandling ved ansøgningstidspunktet, dvs. klorhexidin og propamidin, da det er denne behandling, der senest har været anvendt i Danmark, og en sammenligning med ingen medicinsk behandling (og hornhindetransplantationer) for at reflektere Lægemiddelstyrelsens afgørelse.

Behandlingsmålet er at opnå eradikation af amøben i hornhinden, dvs. at patienten bliver fri for infektion samt at begrænse tab af syn i videst mulig udstrækning. Medicinsk behandling opstartes med en intensiv fase, hvor der behandles hver time i de timer patienten er vågen. Herefter reduceres behandlingshyppigheden. Behandling stoppes først, når den behandlende læge vurderer, at patienten er fri for AK-infektion. Ud fra produktresumeeet for polihexanid bør behandlingen ikke fortsættes ud over 12 måneder, hvis der ikke er opnået effekt af behandlingen.

I dansk klinisk praksis er der ikke erfaring med at undlade at give medicinsk behandling før en eventuel terapeutisk operation, da behandling i form af polihexanid eller klorhexidin har været anvendt i mere end 30 år. I fravær af medicinsk behandling er det sandsynligt, at terapeutisk operation bør foretages så hurtigt som muligt efter diagnose for at mindske sværhedsgraden af infektionen. Prognosen ved tidlig operativ intervention er uafklaret. Effekt af optisk operation forventes ikke ændret, hvis medicinsk behandling udelades.

Effekt og sikkerhed

Sammenligning med klorhexidin + propamidin

Det har ikke været muligt at identificere studier, der kan belyse effekten af klorhexidin + propamidin, som indtil for nylig var dansk standardbehandling. Derfor er det ikke muligt at anvende en indirekte analyse til at sammenligne polihexanid med dansk



standardbehandling. Medicinrådets vurdering baserer sig derfor på en naiv sammenligning af polihexanid og klorhexidin. Resultater fra ODAK-studiet viser, at ca. 87 % af patienterne kan opnå at blive fri for AK-infektionen for både de patienter der modtager polihexanid, og for de patienter der modtager komparator, polyhexamethylene biguanide (PHMB, samme indholdsstof som polihexanid men i lavere dosering) + propamidin. I en nylig dansk retrospektiv opgørelse af AK-patienter opnåede ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen ved en gennemsnitlig behandlingslængde på 126 dage [1]. Patienterne i den danske opgørelse havde hovedsageligt modtaget 0,02 % PHMB + propamidin, men en mindre andel af patienterne havde modtaget klorhexidin + propamidin. Baseret på denne information konkluderer Medicinrådet, at polihexanid har sammenlignelig effekt som klorhexidin + propamidin ift. at opnå klinisk resolution. Dermed forventes der også sammenlignelig effekt ift. at mindske synsstab og på patienternes livskvalitet.

Sammenligning med ingen medicinsk behandling

Effekten af polihexanid er undersøgt i ODAK-studiet, hvor patienterne i gennemsnit er ca. 37 år ved diagnose, hvilket er i overensstemmelse med den danske patientpopulation. Resultater fra ODAK-studiet viser, at ca. 87 % af patienterne, der modtager polihexanid, kan opnå at blive fri for AK-infektionen. Papa et al. (2025) er en aggregeret analyse af 56 patienter, som ikke har modtaget medicinsk behandling [2]. Heraf opnåede 19,6 % af patienterne at blive fri for infektionen uden operation. De resterende patienter bliver fri for infektion ved hhv. mindre operationer (7,1 % af patienterne), terapeutiske hornhindetransplantationer (67,9 % af patienterne) eller ved enucleation (5,4 %). Medicinrådet vurderer, at de 19,6 % formentlig er overestimeret, da der ikke er noget, der taler for, at patienter kan blive fri for infektion uden medicinsk behandling eller operation. I dansk klinisk praksis har patienter indtil for nyligt modtaget medicinsk behandling, og der er derfor ikke klinisk erfaring med ikke at behandle patienterne medicinsk. Det forventes dog, at patienter, der ikke modtager medicinsk behandling, vil blive tilbudt en terapeutisk hornhindetransplantation for at blive fri for akanthamøbeinfektionen, hvilket forventeligt vil redde patientens øje i langt de fleste tilfælde. Dog vil en væsentlig andel af patienterne have reduceret syn efter operationen. Baseret på denne information konkluderer Medicinrådet, at behandling med polihexanid effektivt kurerer akanthamøbeinfektionen for størstedelen af patienterne. Resolution af infektionen kan også opnås ved hornhindetransplantationer, men der vil forventeligt være flere patienter med synstab på det påvirkede øje sammenlignet med polihexanid.

Ift. sikkerhed af polihexanid viser ODAK-studiet, at polihexanid medfører få alvorlige bivirkninger. De almindeligt forekommende bivirkninger er forventelige, ift. at polihexanid gives som øjendråber, og disse bivirkninger forventes at ophøre efter endt behandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en semi-Markov-model i kombination med et beslutningstræ, som estimerer omkostningseffektiviteten af polihexanid sammenlignet med ingen medicinsk behandling. Der er ikke præsenteret en analyse, hvor behandling med polihexanid sammenlignes med klorhexidin + propamidin, se afsnit 14.4 for yderligere information.



Analysen er baseret på en indirekte sammenligning med data fra ODAK-studiet og det retrospektive studie af Papa et al. (2025). Patienterne, som ikke bliver medicinsk kureret, får foretaget terapeutiske- og optiske operationer, hvor effekten af operationerne primært er baseret på estimater fra Robaei et al. (2015), Veugen et al. (2023) og UK Delphi Panel (2023).

Livskvaliteten modelleres ud fra et fald i nytte ift. den generelle danske befolkning, hvor faldet i nytte er afhængig af patienternes synsfunktionsniveau. Værdierne for nyttefaldet er primært baseret på indviddata fra ODAK-studiet, men eksterne data anvendes til at estimere faldet i nytte for patienter, hvis synstest alene er at kunne skelne mellem lys og mørke (svarende til helbredsstadiet "intakt lysperception").

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem polihexanid og ingen medicinsk behandling er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er 1,1 QALY. Dette resulterer i en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultatet er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder, som primært relaterer sig til de anvendte nytteværdier, behandlingsslængden for polihexanid og datagrundlaget for effekten af operationer. Flere af disse usikkerheder er strukturelle usikkerheder, som Medicinrådet ikke har haft mulighed for at teste fyldestgørende. Effekten af at få foretaget en terapeutisk operation er undersøgt i en følsomhedsanalyse, hvor 10 %-point rykkes hhv. til- og fra godt syn til/fra intakt lysperception. I disse analyser varierede ICER'en fra ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske, diskonterede tal

	Polihexanid	Ingen medicinsk behandling	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	114.541	[redacted]
Totale leveår	23,0	23,0	0,0
Totale QALY	18,36	17,23	1,1
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	-		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	AIP: 1.788.869 DKK SAIP: [redacted] DKK		

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne er stabile hen over en fem-årig tidsperiode, da omkostningerne til polihexanid falder inden for de første to behandlingsår. Medicinrådet estimerer, at anbefaling af polihexanid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	12
1.1 Om vurderingen	12
1.2 Akanthamøbe keratitis.....	12
1.3 Polihexanid.....	14
1.4 Nuværende behandling	14
1.4.1 Medicinsk behandling	15
1.4.2 Operationer.....	16
2. Sundhedsøkonomisk model	16
2.1 Analysetype.....	16
2.2 Grundantagelser	16
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser	17
2.4 Modeltype og modelstruktur.....	19
3. Effekt og sikkerhed	21
3.1 Litteratursøgning	21
3.1.1 Sammenligning med ingen medicinsk behandling.....	21
3.2 Kliniske studier.....	22
3.2.1 ODAK.....	23
3.2.2 Papa et al 2025, aggregeret patientdata, ingen aktiv medicinsk behandling [2].....	23
3.3 Population, intervention, komparator og effektmål.....	25
3.3.1 Population.....	26
3.3.2 Intervention	28
3.3.3 Komparator.....	29
3.3.3.1 Klorhexidin i kombinationer med propamidin.....	29
3.3.3.2 Ingen medicinsk behandling	29
3.3.4 Effektmål.....	29
3.4 Sammenligning af effekt	30
3.4.1 Analysemetode vedr. sammenligning med ingen aktiv medicinsk behandling	30
3.4.2 Oversigt over effektestimater	31
3.4.3 <i>Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri (opgjort efter 12 måneder)</i>	32
3.4.4 Synsstyrke (LogMAR)	33
3.4.5 Livskvalitet målt ved VFQ25.....	34
3.4.6 Fremskrivning af effekten til brug i den sundhedsøkonomiske analyse	34
3.5 Sammenligning af sikkerhed	34
3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
4. Fremskrivning af patientbevægelser	36
4.1 Fremskrivning ved brug af sandsynligheder og transitionssandsynligheder	36



4.1.1	Robaei et al. (2015).....	36
4.1.2	UK-Delphi Panel (2023).....	37
4.1.3	Veugen et al. (2023).....	38
4.1.4	Transitionssandsynligheder anvendt i beslutningstræet.....	39
4.1.5	Transitionssandsynlighederne i Markov modellen.....	41
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser.....	45
5.	Helbredsrelateret livskvalitet.....	49
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL.....	49
5.1.1	EQ-5D-5L.....	49
5.1.1.1	Instrument, studiedesign og dataindsamling.....	49
5.1.1.2	Resultater.....	50
5.1.2	VFQ-UI.....	51
5.1.2.1	Instrument og studiedesign.....	51
5.1.2.2	Dataindsamling.....	52
5.1.2.3	Resultater.....	52
5.1.1	TTO synrelaterede nytteværdier.....	52
5.1.1.1	Instrument og studiedesign.....	52
5.1.1.2	Dataindsamling.....	53
5.1.1.3	Resultater.....	53
5.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	53
5.2	Nytteværdier.....	54
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	54
5.2.2	Beregning af nytteværdier.....	55
5.2.3	Resultater for nytteværdier.....	56
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	57
6.	Omkostninger.....	59
6.1	Lægemiddelomkostninger.....	59
6.2	Omkostninger til operationer.....	60
6.2.1	Transplantationssvigt.....	62
6.3	Hospitalsomkostninger.....	63
6.3.1	Sygdomshåndtering.....	63
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	66
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	68
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	68
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	69
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	70
10.	Budgetkonsekvenser.....	71
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	71



10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	71
11.	Referencer	73
12.	Sammensætning af fagudvalg	75
13.	Versionslog	76
14.	Bilag	77
14.1.1	Synsstyrkeopgørelser	77
14.2	Sammenligning med klorhexidin + propamidin	78
14.2.1	Litteratursøgning	78
14.2.2	Analyseløbet	80
14.2.3	Population	82
14.2.4	Nuværende behandling	83
14.2.5	Resultater	84
14.2.6	Usikkerheder ved vurderingen	85
14.3	Medicinrådets vurdering af sammenligning med klorhexidin + propamidin	85
14.4	Opsummering af medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse vedr. sammenligningen med klorhexidin + propamidin	86
14.1	Ansøgers anvendte transitions sandsynligheder	86



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 75.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet polihexanid 0,8 mg/ml til behandling af patienter med akanthamøbe keratitis (hornhindebetændelse).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Avanzanite Bioscience.

Avanzanite Bioscience fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. august 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Akanthamøbe keratitis

Akanthamøbe keratitis (AK) er protozoainfektion (dvs. en infektion med en encellet organisme), der rammer hornhinden og forårsages af en encellet amøbe, der er almindeligt forekommende i vand og jord. Amøben formerer sig i hornhinden og ernærer sig af vævet. Dette, samt den inflammatoriske respons amøben forårsager, leder til skader på hornhinden [3]. Amøben har to livsstadier: som aktiv trophozoit samt et inaktivt cystestadie, hvor amøben indkapsles i en cystevæg og derved bliver modstandsdygtig overfor det omkringliggende miljø. Dette er væsentligt ved behandling af sygdommen, da cysten er meget modstandsdygtig mod medicinsk behandling.

AK-infektion er den alvorligste type af keratitis (hornhindebetændelse), og hvis infektionen ikke behandles, mister patienten synet på det ramte øje. Hornhindebetændelse medfører indledningsvist symptomer såsom øget lysfølsomhed, tåreflåd, hurtigt indsættende synsnedsettelse samt kraftige smerter i øjet. Da andre typer hornhindebetændelse såsom bakteriel og virus-inducerede hornhindebetændelse, er langt mere hyppige, diagnosticeres AK ofte med forsinkelse. AK rammer hovedsageligt brugere af kontaktlinser [4]. Nogle af patienterne har anden underliggende øjensygdom, som kan bidrage til, at hornhinden er mere sårbar overfor infektioner.

Hvor stor konsekvens infektionen har på patientens synsstyrke, afhænger i høj grad af, hvor hurtigt behandling opstartes og sværhedsgraden af infektionen. I nogle studier har man inddelt sværhedsgraden af AK i tre stadier, se Tabel 1-1, men der hersker ikke konsensus herom. Der er imidlertid udbredt enighed om, at overfladisk infektion har langt bedre prognose end infektion, der har bredt sig til hornhindens stroma. Sygdommen påvirker oftest kun ét øje, og det anslås, at maksimalt 2 % af patienterne udvikler AK i begge øjne.



Tabel 1-1. Sværhedsgrad af AK [5]

Stadie	Definition
Stadie 1	Overfladisk infektion i hornhindens epitel.
Stadie 2	I tillæg til stadie 1 ses begyndende skader i epitelet forårsaget af infektionen eller begyndende infiltration af inflammatoriske celler.
Stadie 3	Forværring af skader som beskrevet i stadie 2 samt et ringformet infiltrat.

Hvis sygdommen ikke behandles rettidigt, eller patienten ikke responderer på anti-amøbisk behandling, er prognosen dårlig med forventet synsnedsættelse og evt. komplet tab af hornhindens funktion. I en nylig dansk retrospektiv opgørelse af AK patienter opnåede ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen, dvs. eliminering, af amøben. Efter endt behandling var den gennemsnitlige synsstyrke 0,3 logMAR på det påvirkede øje [1] (se Tabel 1-2 for synsstyrkeoverblik).

Tabel 1-2. Tabel over forskellige synsstyrkemål logMAR, ETDRS-bogstaver, decimaltal og snellen (metric)

Funktion	logMAR	Bogstaver (ETDRS*)	Decimalværdi	Snellen
"Normalt syn"	0,0	85	1,0	6/6
Kørekortgrænse	0,3	70	0,5	6/12
Læseproblemer	0,5	60	0,33	6/20
"Social blindhed"	1,0	35	0,1	6/60

* Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study.

Det er meget varierende, hvor stor indvirkning sygdommen har på patienternes liv. Betydelig reduktion af synet på det ene øje påvirker patientens stereosyn og afstandsbedømmelse. En pludselig opstået svær synsreduktion kan derfor medføre en betydelig psykisk belastning og bekymring for fremtidsudsigterne, særligt for patienter der i deres arbejde har behov for et godt stereosyn.

Eftersom AK i de fleste tilfælde er ensidig, vil flertallet af patienterne dog efter overstået behandling kunne bibeholde deres kørekort, fastholde deres arbejde og fortsat have samme livsstil som før sygdommen, selv i tilfælde med svær AK.

Det er vigtigt for patienternes prognose, at AK diagnosticeres tidligt, så medicinsk behandling kan igangsættes uden forsinkelse. Diagnose forsinkes dog ofte, da bakteriel og viral hornhindebetændelse er langt mere udbredt. Derfor vil patienter med



symptomer på hornhindebetændelse først blive behandlet med antibiotika. Hvis denne behandling ikke virker, vil der blive behandlet for viral hornhindebetændelse og evt. steroider for at reducere inflammationen. Først hvis inflammationen ikke reduceres ved ovennævnte behandlinger, vil patienten blive henvist til udredning på øjenafdelingerne. Median tid til AK diagnose var i en dansk kohorte 30 dage [1]. Behandlingen er opslidende og medfører smerter, og patienten vil under udredning af sygdommen samt under den indledende behandling af sygdommen være sygemeldt.

I Danmark anvendes primært PCR (*polymerase chain reaction*) til diagnostik af AK, men de diagnostiske principper har varieret over årene, hvor især konfokal mikroskopi blev anvendt for en række år siden. Det er ikke ualmindeligt, at AK mistænkes, men ikke kan verificeres med de tilgængelige diagnostiske muligheder, så patienten opstartes i antiamøbisk behandling, og diagnosen dermed stilles klinisk. Flertallet af patienter i Danmark, diagnosticeres dog ved PCR.

I et studie fra 2020 blev det vist, at incidensen i Danmark har været stigende, således at antallet af behandlede inden 2010 i gennemsnit var 1-2 om året, mens der i 2018 blev behandlet 12 patienter i Aarhus med AK. Statens Serum Institut oplyser, at der på landsplan i 2022-2024 var 73 positive prøver for AK på landsplan, svarende til knap 25 personer om året. Jf. klinisk erfaring er det kun ca. $\frac{3}{4}$ af patienterne, der diagnosticeres ved PCR, og dermed bliver det samlede estimat for antal patienter med AK 35 patienter om året.

1.3 Polihexanid

Polihexanid 0,8 mg/ml (Akantior) er indiceret til behandling af akanthamøbe keratitis hos voksne og børn i alderen fra 12 år. Polihexanid har tidligere været anvendt til behandling af AK, i en lavere koncentration (PHMB (Polyhexamethylene biguanide) 0,2 mg/ml), men uden at have haft EMA godkendelse. Polihexanid har fået orphan drug status af EMA.

Polihexanid er en biguanid, dvs. et desinfektionsmiddel og virker på både den aktive trophozoit og amøbens cystestadie. Polihexanid binder til cellemembranens fosfolipider og medfører dermed skade på cellemembranen og celledød. Polihexanid kan desuden bindes til trophozoitens DNA og dermed medføre blokering af DNA-replikation.

1.4 Nuværende behandling

I det følgende afsnit beskrives to forskellige behandlingsmuligheder: medicinsk behandling og operationer. På det originale ansøgningstidspunkt for polihexanid i april 2025 blev der i dansk klinisk praksis anvendt 0,02 % klorhexidin i kombination med 0,1 % propamidin. Klorhexidin blev fremstillet magistrelt, dvs. det blev produceret af Region Hovedstadens apotek. Propamidin blev ikke markedsført i Danmark, men sælges i mange andre EU-lande. Propamidin blev på ansøgningstidspunktet givet ved en udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Jf. en afgørelse af Lægemiddelstyrelsen dateret 7. november 2025 kan propamidin ikke længere kvalificere til udleveringstilladelse. Dertil gjorde Lægemiddelstyrelsen



opmærksom på, at EU-domstolen har en streng retspraksis i forhold til, at sygehusapoteker fremstiller og anvender magistrelle lægemidler såsom klorhexidin, hvis der findes et markedsført alternativ. På baggrund af Lægemiddelstyrelsens afgørelse har virksomheden indsendt en opdateret ansøgning med ingen medicinsk behandling som komparator. Medicinrådet har på baggrund af Lægemiddelstyrelsens afgørelse accepteret at inkludere en sammenligning med ingen aktiv medicinsk behandling. Vurderingsrapporten vil både reflektere standardbehandling ved ansøgningstidspunktet, dvs. klorhexidin og propamidin, da det er denne behandling, der senest har været anvendt i Danmark, og en sammenligning med ingen medicinsk behandling for at reflektere Lægemiddelstyrelsens afgørelse. Der er dog ikke udarbejdet en analyse af polihexanids omkostningseffektivitet sammenlignet med klorhexidin + propamidin, se afsnit 14.4 for yderligere information.

1.4.1 Medicinsk behandling

Behandlingsmålet er at opnå eradikation af amøben i hornhinden, dvs. at patienten bliver fri for infektion og at begrænse tab af syn i videst mulig udstrækning [4]. Der anvendes historisk lokalbehandling med forskellige typer af desinficerende midler, der gives som øjendråber:

Biguanider: PHMB (0,2 mg/ml) og klorhexidin

Diamidiner: propamidin og hexamidin.

Lægemidlerne har været anvendt alene eller kombineret (på tværs af lægemiddelgrupper). Fælles for disse lægemidler er, at de ikke har EMA godkendelse til behandling af AK.

Behandling er i Danmark samlet ved Aarhus Universitetshospital (AUH) og Rigshospitalet-Glostrup, da AK anses for kompliceret hornhindsygdom og dermed er en højt specialiseret behandling.

Medicinsk behandling opstartes med en intensiv fase, hvor der behandles hver time, i de timer patienten er vågen. Herefter reduceres behandlingshyppigheden, se afsnit 3.3.3 for yderligere detaljer. Medicinsk behandling stoppes først, når det vurderes, at patienten er fri for AK-infektion. Dette er en klinisk vurdering, idet hverken konfokal mikroskopi eller PCR kan anvendes til at sikre, at der ikke er pågående infektion. Amøbens cyste-stadie er modstandsdygtig overfor behandling, og derfor er behandlingen langvarig. Dog anbefales det i produktresumeeet for polihexanid, at behandling seponeres efter 12 måneder, hvis patienten ikke har opnået respons [6]. I en dansk opgørelse var den historiske mediane behandlingstid 115 dage [1]. Beregninger fra samme studier viser, at den gennemsnitlige behandlingstid er 126 dage.

Kombinationsbehandlingen gives som separate øjendråber.

Når infektionen er under kontrol, kan kortikosteroider anvendes til at begrænse skaden fra den ledsagende inflammation. Kortikosteroider vil normalt blive anvendt topikalt, og kun i sjældne tilfælde systemisk.



1.4.2 Operationer

I en dansk opgørelse fra 2020 opnåede ca. 80 % af patienterne medicinsk kontrol med sygdommen, men for 18 % af patienter måtte der foretages akut hornhindetransplantation for at standse infektionen og redde patientens øje. I det akutte forløb anvendes hornhindetransplantation kun, hvis det ikke er muligt at kontrollere sygdommen med medicinsk behandling.

Hvis der ikke anvendes medicinsk behandling, er den eneste måde at redde patientens øje fra infektionen at foretage en terapeutisk hornhindetransplantation.

I minimum halvdelen af tilfældene vil det første hornhindetransplantat gå tabt grundet inflammation. Hvis transplantatet overlever, kan der imidlertid ofte opnås et brugbart syn med passende kontaktlinseløsning. I de resterende tilfælde hvor det primære transplantat går tabt, kan man sidenhen (normalt efter mere end et år) tage stilling til, om man vil forsøge fornyet optisk hornhindetransplantation, der igen i omtrent halvdelen af tilfældene (klinisk erfaring, anslået) vil kunne lede til synsmæssig rehabilitering. En del patienter vælger efter den fejlslagne terapeutiske operation ikke at blive genbehandlet, formentlig da de stadig har godt syn på det øje, der ikke er påvirket af AK, og patienterne derfor kan bevare den livsstil, de havde, før de fik AK. Sandsynligheden for at tilvælge en ny optisk operation, hænger delvist sammen med den synsrest patienten har på det påvirkede øje. Således er det mest sandsynligt, at patienten tilvælger operation, hvis patienten har forholdsvis lidt synsrest på det påvirkede øje.

I sjældne tilfælde kan det blive nødvendigt at fjerne øjet grundet ukontrolleret infektion. I dansk klinisk praksis har det været nødvendigt for ca. én patient hver 3. år svarende til cirka 1 % af alle patienter, når incidensen for AK-infektion er estimeret til at være 35 patienter om året. Disse patienter vil blive tilbudt en protese.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med polihexanid sammenlignet med ingen medicinsk behandling.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger til lægemidler, terapeutiske og optiske operation, sygdomshåndtering og



patientomkostninger er inkluderet. Alle øvrige omkostninger antages at være sammenlignelige.

Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 36 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 64 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på et år, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Jf. Medicinrådets metodevejledning skal patienttid udelukkende inkluderes, hvis: 1) patientens almentilstand under den pågældende aktivitet er så god, at patienten ville kunne have udført anden nyttig aktivitet (fritid eller arbejde) og 2) livskvalitetsmålingen ikke forventes at opfange nyttetabet forbundet med patienttid. Medicinrådet vurderer, at patienter med AK-infektion har så dårlig almen tilstand under den indledende behandling, at de ikke er i stand til at udfører anden nyttig aktivitet under behandlingen for AK-infektion. Derfor ekskluderer Medicinrådet patienttid fra analyserne.

Samtidig har omkostninger til øvrig medicin (antibiotika, kortikosteroider mm.) minimal betydning for den sundhedsøkonomiske analyse, hvorfor omkostningerne ekskluderes fra analysen.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige grundantagelser.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med AK fra en uforankret indirekte sammenligning af polihexanid fra ODAK-studiet og ingen medicinsk behandling fra Papa et al. (2025). Studierne er beskrevet yderligere i hhv. afsnit 3.2.1 og 3.2.2. Fra ODAK-studiet anvendes data for andel patienter, som bliver fri for infektion indenfor 12 måneder, mens Papa et al. (2025) anvender data specifikt for den patientgruppe, der "bliver kureret uden brug af operationer".

Patienter, som ikke bliver medicinsk kureret, får foretaget en terapeutisk operation. Data for operationer bygger primært på UK-Delphi Panel (2023) og Robaei et al. (2015), som er beskrevet i hhv. afsnit 4.1.2 og 4.1.1.

Patienter, som har reduceret synsstyrke efter infektionen, kan få foretaget en optisk operation, med henblik på at forbedre synsstyrken. Datagrundlaget for optiske operationer bygger ligeledes på UK-Delphi Panel (2023).

Ansøger modellerer ligeledes risiko for transplantationssvigt, hvor risikoen for transplantationssvigt bygger på Veugen et al. (2023). Studiet er beskrevet under afsnit 4.1.3. Synsfunktionen efter transplantationssvigt er baseret på UK-Delphi Panel (2023).



Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet vurderer dog, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med analysernes datagrundlag, hvor usikkerheden ved hver datakilde er beskrevet nedenfor.

Som beskrevet i afsnit 3.2.2 er Papa et al. (2025) en aggregeret analyse af publicerede case-reports. Dermed er der begrænsede oplysninger tilgængelige ift. patienterne baselinekarakteristika, sygdomsudvikling samt tilgangen til diagnose, monitorering og behandling. Opgørelsen er derfor behæftet med væsentlig risiko for bias.

Usikkerhederne ved brugen af ODAK-studiet er beskrevet i afsnit 3.4. Dog bemærker Medicinrådet, at opfølgningstiden kun er et år, hvilket medfører væsentlig usikkerhed vedrørende fremskrivningerne for livskvalitet over tid (se yderligere beskrivelse afsnit 5.2.4).

Den indirekte sammenligning af polihexanid-armen fra ODAK-studiet og Papa et al. (2025) er forbundet med væsentlig usikkerhed (se afsnit 3.4.1).

Estimaterne fra Robaei et al. (2015) er forbundet med en vis usikkerhed, da patienterne i studiet har været behandlet med medicinsk behandling inden operationen, som er klinisk praksis i UK. Effekten af terapeutiske operationer adskiller sig muligvis hos patienterne, som ingen medicinsk behandling har modtaget. Samtidig bemærker Medicinrådet, at studiedata er fra 1991-2012, hvorfor overførbareheden til den nuværende praksis er mindsket. Medicinrådet bemærker ligeledes, at der er en stor andel af patienter, som ender med manglende synsperception (ca. 19 %). Dette vurderer Medicinrådet ikke er gældende for dansk klinisk praksis, hvor dette er et fåtal.

Resultaterne fra UK-Delphi Panel (2023) er behæftet med væsentlig usikkerhed, da kilderne ikke er baseret på data, men konsensus hos eksperter indenfor området. Det er ligeledes svært at afgøre, hvordan klinikerne er kommet frem til estimaterne, samt hvordan hvert enkelt spørgsmål er tolket. Sidst er kilden baseret på erfaringer fra den kliniske praksis i UK, som kan adskille sig fra dansk klinisk praksis. Brugen af UK-Delphi Panel (2023) er dermed behæftet med væsentlig usikkerhed.

Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af Veugen et al. (2023) ikke er forbundet med nævneværdig usikkerhed. Medicinrådet bemærker, at gennemsnitsalderen for patienter var 64 år på tværs af alle infektionstyper, som er væsentligt over den gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis. Prognosen for transplantationer bliver generelt dårligere med alderen, Dog har det ikke været muligt at aflæse fra studiet, hvor gamle patienterne med akanthamøbeinfektion var, hvorfor betydningen af denne usikkerhed er svært at kvantificere.



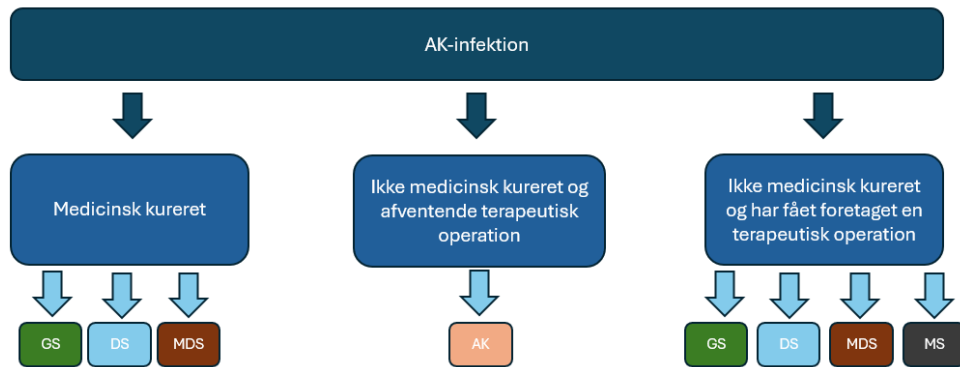
2.4 Modeltype og modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske model er en kombination af et beslutningstræ og en semi-Markov-model, som begge er med seks gensidigt udelukkende helbredsstadier, se Tabel 2-1.

Tabel 2-1. Beskrivelse af de seks gensidige udelukkende helbredsstadier, som ansøger anvender i deres sundhedsøkonomiske model

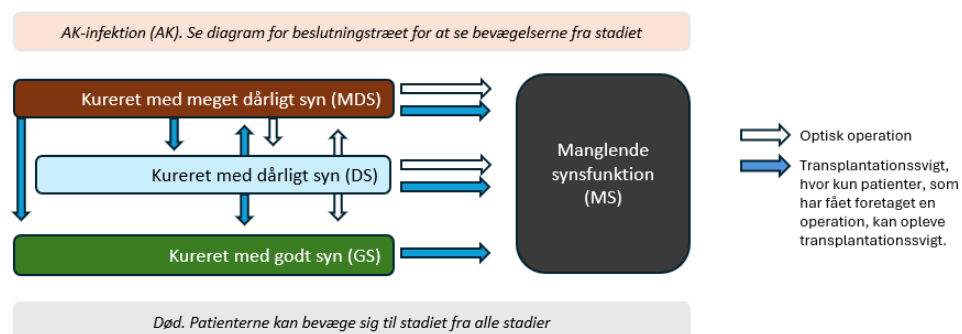
Helbredsstadie	Definition
AK-infektion (AK)	Igangværende AK-infektionen
Godt syn (GS)	Synsniveau: BCVA \geq 20/40 (svarende til logMAR \leq 0,30)
Dårligt syn (DS)	Synsniveau BCVA \geq 20/200 eller $<$ 20/40 (svarende til logMAR $>$ 0,3 and \leq 1,0)
Meget dårligt syn (MDS)	Synsniveau BCVA $<$ 20/200 (svarende til logMAR $>$ 1,0)
Mistet synsfunktion (MS)	Patienter som mister øjets funktion som følge af fjernelse af øjets indhold og/eller hele øjeæblet, eller som følge af kirurgiske indgreb, eller i tilfælde hvor patienter ikke gennemgår yderligere procedurer efter transplantationssvigt.
Død	At være død

I modellen starter alle patienter i AK-stadiet, hvorefter patienterne bevæger sig til de forskellige helbredsstadier baseret på et beslutningstræ. Beslutningstræet er visuelt afbildet i Figur 2-1, mens sandsynlighederne, som ligger til grund for bevægelserne i beslutningstræet, er beskrevet i afsnit 4.1.4.



Figur 2-1. Diagram over beslutningstræet. AK = AK-infektion; GS = Godt syn; DS = Dårligt syn; MDS = Meget dårligt syn; MS = Mistet synsfunktion.

Efter at patienterne er fordelt ud fra beslutningstræet, modelleres patienternes bevægelser ud fra transitionssandsynlighederne fra Markov-modellen. Markov-modellen er grafisk illustreret i Figur 2-2 og transitionssandsynlighederne er beskrevet i afsnit 4.1.5.



Figur 2-2. Diagram over bevægelserne i Markov-Modellen. Bevægelserne for patienter, som er i AK-stadiet, er bestemt af beslutningstræet, som er beskrevet i Figur 2-1. Bevægelserne til AK-stadiet afhænger af risikoen for tilbagefald, som er beskrevet i Tabel 4-3.

Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

I ansøgers beskrivelse af helbredsstadiet "mistet synsfunktion" inkluderes patienter, der ikke gennemgår yderligere procedurer efter transplantationssvigt samt patienter, som har fået fjernet øjet helt. Medicinerådet vurderer, at disse to patientgruppers synsfunktion adskiller sig væsentligt, hvilket har betydning for patientens livskvalitet. Operationer, hvor patientens øje eller øjets indhold fjernes, resulterer i, at patienterne mister alt syn inkl. evnen til at skelne mellem lys og mørke. Tab af en transplanteret hornhinde resulterer derimod i stærkt nedsat syn, men hvor patienten stadig kan skelne



mellem lys og mørke. Medicinrådet vurderer af denne grund, at ansøgers definition af helbredsstadiet "mistet synfunktion" ikke er meningsfuldt.

Medicinrådet anvender derfor en anden definition af helbredsstadiet, som kaldes "intakt lysperception" og defineres således: "Patienter som ikke gennemgår yderligere procedurer efter transplantationssvigt". Den nye definition af helbredsstadiet inkluderer dermed ikke fjernelse af øjet eller dele heraf, da denne procedure kun anvendes helt undtagelsesvist for patienter med AK-infektion i dansk klinisk praksis (██████████ henover en treårig opgørelse). Det er dog en mindre usikkerhed, at dette ikke er inkluderet i analysen, da der forventes en væsentlig forringelse af patientens livskvalitet ved komplet tab af synet sammenlignet med at have resterende lysfølsomhed.

Medicinrådet vurderer, at den nye definition af helbredsstadiet udelukkende påvirker nytteværdien for stadiet (se afsnit 5.2). I det efterfølgende benævnes helbredsstadiet som "intakt lysperception", også når ansøgers tilgang beskrives.

Medicinrådet noterer sig, at helbredsstadiet "dårligt syn" dækker et bredt spektrum af synsstyrke-niveauer, hvoraf nogle patienter har forholdsvis meget resterende syn på det påvirkede øje og dermed i effekt, ikke kvalificerer til at have dårligt syn. Medicinrådet anerkender dog modellens præmis om at opdele synsstyrke i prædefinerede kategorier samt at begrænse antallet af kategorier for at opnå tilstrækkeligt datagrundlag.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

3.1.1 Sammenligning med ingen medicinsk behandling

Litteratursøgningen identificerede ODAK studiet, som anvendes til at belyse effekten af polihexanid [7].

Virksomheden har foretaget en systematisk litteratursøgning for at identificere udgivelser vedr. sygdomsudvikling hos patienter med AK diagnose, som ikke modtog aktiv medicinsk behandling. Virksomheden har screenet artikler imellem 1970-1995 og har identificeret 37 publikationer, hvorfra de har ekstraheret baselinekarakteristika og sygdomsudvikling for 56 patienter. Resultaterne fra denne søgning er samlet i en udgivelse, Papa et al. (2025) [2].



3.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 3-1. Studier anvendt i vurderingen af polihexanid til AK

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ODAK-studiet [7] [NCT03274895]	Patienter med AK (n=134)	Polihexanid (PHMB 0,08%) + placebo	PHMB 0,02 % + propamidin 0,1%	Medicinsk helbredelse indenfor 12 måneder, synsstyrke, behandlingssvigt, livskvalitet, bivirkninger	Ja, estimer vedr. andel der opnår medicinsk helbredelse, information om synsstyrke, livskvalitet m.v. anvendes i den sundhedsøkonomiske model.
Papa et al. (2025), [2]	Patienter med AK (n=56)	Ingen medicinsk behandling	NA	Medicinsk helbredelse	Ja, estimer vedr. andel der opnår medicinsk helbredelse anvendes i den sundhedsøkonomiske model.
Papa et al. (2020), [8]*	Patienter med AK (n=227)	PHMB monoterapi PHMB + diamidin Diamidin monoterapi Andre antiambøbisk behandlinger	NA	Medicinsk helbredelse indenfor 12 måneder, synsstyrke, alvorligt synstab, skift af behandling	Nej.

*Dette studie anvendes til sammenligning med komparator på ansøgningstidspunktet, se afsnit 3.3.3



3.2.1 ODAK

ODAK-studiet [7] er et dobbeltblindet, randomiseret fase III-studie, som sammenligner effekt og sikkerhed af polihexanid (0,08% PHMB) i kombination med placebo med 0,02 % PHMB i kombination med 0,1% propamidin til behandling af patienter med AK. Patienterne er diagnosticeret ved konfokal mikroskopi, og dermed er patienter diagnosticeret alene ved PCR eller klinisk, ikke inkluderet i studiet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til hhv. polihexanid (0,08 % PHMB, n=69) og 0,02 % PHMB + propamidin (n=65). Patienterne måtte ikke have samtidig keratitis forårsaget af svampe eller vira. Patienter med AK i begge øjne modtog polihexanid (0,08 % PHMB) eller 0,02 % PHMB + propamidin på det dårligste øje (og behandling jf. retningslinjerne på behandlingsstedet på det andet øje). Behandlingsregimet var ens i de to behandlingsarme og bestod overordnet af en kort intensiv periode med behandling 16 timer i døgnet, hvorefter doseringen gradvist blev reduceret. Behandlingsregimet er detaljeret beskrevet i afsnit 3.3.2. Patienterne kunne ved forværring af sygdommen uden samtidig positive dyrkningsresultater gentage den intensive behandlingsfase, se Figur 14-1 i bilag.

Studiet blev udført på 6 europæiske centre, hvoraf flertallet dog blev behandlet på to centre i hhv. England og Italien.

Det primære effektmål var "Medicinsk helbredelse indenfor 12 måneder", som var defineret som klinisk evidens (intakt hornhindepitel, hvor der samtidig ikke var nogen kliniske tegn på inflammation) for eliminering af AK, uden behov for kirurgi eller ændring af antiampøbisk behandling. Øvrige effektmål inkluderede synsstyrkeopgørelse målt ved logMAR, behandlingssvigt (defineret som patienter, der fik behov for yderligere antiampøbisk behandling, orale immunsupprimerende behandling, skiftede behandling grundet manglende effekt eller uønskede hændelser, fik brug for operation eller ikke opnåede medicinsk helbredelse indenfor 12 måneder), livskvalitet målt ved både VFQ-25 og EQ-5D-5L samt opgørelse af uønskede hændelser. Den statistiske analyse af studiet blev jf. den statistiske analyse-plan korrigeret for følgende variable: alder, AK-stadie, forsinkelse i diagnose, brug af kortikosteroider før baseline, brug af antibiotika før baseline, brug af antivirale midler før baseline samt studiecenter.

3.2.2 Papa et al 2025, aggregeret patientdata, ingen aktiv medicinsk behandling [2]

Papa et al (2025) er en virksomhedssponsoreret (SIFI SpA, som avanzanite har licensaftale med ift. polihexanid) systematisk litteratursøgning med henblik på at beskrive, sygdomsudviklingen for patienter med AK, som ikke modtager medicinsk behandling. Der identificeres 37 publikationer, hvorfra der er ekstraheret baselinekarakteristika og sygdomsudvikling for 56 patienter. Virksomheden har aggregeret data for disse patienter vedr. baselinekarakteristika, og hvorvidt patienten opnåede at blive fri for AK infektion, samt patientens synsstyrke efter endt opfølgningstid.



Tabel 3-2. Papa et al. 2025, Baseline karakteristika aggregeret patientdata, ingen medicinsk behandling

Baselinekarakteristika	
Alder, år (SD)	34,9 (15,5)
Køn	
Mænd, antal (%)	28 (50)
Kvinder, antal (%)	26 (46,4)
Manglende information, antal (%)	2 (3,6)
Land, hvor patienten er diagnosticeret og fulgt	
USA, antal (%)	31 (55,4)
Indien, antal (%)	6 (10,7)
Japan, antal (%)	5 (8,9)
Australien, antal (%)	3 (5,4)
Tyskland, antal (%)	3 (5,4)
Danmark, antal (%)	2 (3,6)
England, antal (%)	2 (3,6)
Holland, antal (%)	2 (3,6)
Belgien, antal (%)	1 (1,8)
Philippinerne, antal (%)	1 (1,8)
Tidligere behandling	
Kortikosteroider, antal (%)	48 (85,7)
Antibiotika, antal (%)	46 (82,1)
Antivirale lægemidler, antal (%)	42 (75,0)
Antifungale lægemidler, antal (%)	30 (53,6)
Mydriatics, antal (%)	24 (42,9)
Cycloplegics, antal (%)	8 (14,3)
Antiglaucomas, antal (%)	6 (10,7)
Beta-blockere, antal (%)	4 (7,1)
NSAIDs, antal (%)	4 (7,1)



Tabel 3-3. Information om øvrige effektmodificerende variable

	ODAK-studiet, Polihexanid	Aggregeret data, patienter der ikke modtog medicinsk behandling
Alder, år	35,2	34,9
% mænd	40,9	50,0
Gennemsnitlig tid til opstart af medicinsk behandling mod AK, dage (interval)	19,0 (1,0, 177,0)	Ikke oplyst
Andel af Patienter med AK-stadie 3, %	16,7	Ikke oplyst

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3-4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med AK	Patientpopulationen er overordnet sammenlignelig med danske patienter. Dog er tid til opstart af antiamblyopisk behandling kortere i studiet end i dansk klinisk praksis, hvilket kan have betydning for effektsammenligningen.	Medicinrådet anvender populationen fra ODAK-studiet
Intervention	Polihexanid, 0,08 %	Det forventes, at administrationsregimet af polihexanid i dansk klinisk praksis vil tage udgangspunkt i nuværende dansk praksis, hvilket betyder, at behandlingshyppigheden vil være højere end angivet i produktresumeeet i de første 4 uger af behandlingen. Administrationsregimet vil blive tilpasset den enkelte patient.	Polihexanid 0,08 % Medicinrådet anvender administrationshyppighed jf. produktresumeeet.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Ingen medicinsk behandling	Der er ikke klinisk erfaring med ikke at anvende medicinsk behandling, men det forventes, at hornhindeoperationer vil blive anvendt for at redde patientens syn samt evt. at genetablere tabt syn.	Den sundhedsøkonomiske analyse anvender sandsynligheder for effekt baseret på ansøgers estimer som er kvalificeret på baggrund af klinisk erfaring, hvor muligt.
	Klorhexidin 0,02 % evt. i kombination med propamidin 0,1%	Klorhexidin + propamidin blev anvendt som komparator ved ansøgningstidspunktet.	Klorhexidin i kombination med propamidin. Denne komparator, indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse.
Effekt mål	Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri	Medicinrådet vurderer, at behandlingslængde, synsstyrke og livskvalitet ligeledes er relevante effekt mål og inddrager derfor effekt estimer for disse effekt mål i tillæg til analysen vedr. andel, der opnår at blive infektionsfri.	Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri, samt synsstyrke anvendes til at fordele patienterne i helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Livskvalitet fra ODAK-studiet anvendes til at estimere nytteværdier.

3.3.1 Population

Tabel 3-5. Baselinekarakteristika for sammenligningen med klorhexidin + propamidin

	ODAK [7]	
	Polihexanid + placebo (N=66)	0,02 % PHMB + 0,1 % propamidin (N=61)
Gennemsnitsalder, år (SD)	35,2 (13,2)	38,3 (14,4)
Køn		
Kvinder N, (%)	39 (59,1)	35 (57,4)
Mænd N, (%)	27 (40,9)	26 (42,6)
Median tid til behandling, dage (Interval)	19,0 (1,0, 177,0)	20



	ODAK [7]	
	Polihexanid + placebo (N=66)	0,02 % PHMB + 0,1 % propamidin (N=61)
AK-stadie 3		
Patienter med AK-stadie 1 N, (%)	14 (21,2)	8 (13,1)
Patienter med AK-stadie 2 N, (%)	41 (62,1)	46 (75,4)
Patienter med AK-stadie 3 N, (%)	11 (16,7)	7 (11,5)
Synsstyrke, baseline*		
>6/6, N, (%) (dvs. logMAR <0,0)	59 (96,7)	49 (92,5)
< 6/6-6/12), N, (%) (dvs. logMAR 0,0-0,3)	1 (1,6)	3 (5,7)
6/15-6/30, N, (%) (dvs. logMAR 0,4-0,7)	1 (1,6)	1 (1,9)
Ukendt synsstyrke, N	8	5
Patienter med tidligere brug af kortikosteroider N, (%)	31 (47,0)	20 (32,8)
Patienter med tidligere brug af antivirale midler N, (%)	18 (27,3)	19 (31,1)

*Ansøger har ikke ønsket at oplyse om den gennemsnitlige synsstyrke ved baseline ligesom informationen ikke fremgår af EPAR'en. Ansøger anvender den senest oplyst synsstyrke for patienterne.

Tid fra opstart af symptomer til patienten modtager anti-*Acanthamoeba* behandling kortere i ODAK-studiet (19 dage). Median tid til diagnose (hvorefter behandling opstartes hurtigt) var i en dansk kohorte 30 dage [1]. Således er tid til diagnose væsentlig kortere i ODAK-studiet end i dansk klinisk praksis. Patienterne i ODAK-studier blev diagnosticeret ved konfokal mikroskopi, mens det i klinisk praksis diagnosticeres ved PCR eller ved klinisk diagnose.

I den aggregerede kohorte af patienter [2], som ikke modtog aktiv medicinsk behandling er der flere mænd end i ODAK-studiet. Patienterne er aggregeret fra en bred geografisk repræsentation. Størstedelen af patienterne har modtaget kortikosteroider, antibiotika samt antivirale lægemidler, men der er ingen information om varighed af behandling eller specifikke lægemidler. Ligeledes er der ingen oplysninger om, hvordan sygdommen er diagnosticeret eller sværhedsgrad af *Acanthamoeba* beinfektion.



Medicinrådets vurdering af population

Patienter i ODAK-studiet er på de fleste parametre sammenlignelige med den danske patientpopulation. Medicinrådet noterer sig, at patienterne i ODAK-studiet er diagnosticeret ved konfokal mikroskopi, mens diagnose i Danmark primært foretages ved PCR samt klinisk diagnose. Betydningen af dette er svær at kvantificere, men diagnose ved konfokal mikroskopi betyder, at der er færre fejlinkluderede patienter samtidig med, at patienter, som er svære at diagnosticere, formentlig er blevet ekskluderet. Median tid til diagnose er væsentlig kortere i ODAK-studiet end dansk klinisk praksis. Dette har betydning for vurdering af effekt og overførbare til dansk klinisk praksis, da der er størst behandlingspotentiale, når behandling opstartes hurtigt. En sandsynlig forklaring på denne forskel er, at man grundet det kliniske studie har tilrettelagt den diagnostiske tilgang således, at der ved opstart af behandling for bakteriel eller viral hornhindebetændelse blev testet for AK-infektion. Da dette vil kræve, at speciallæger i primærsektoren rutinemæssigt henviser patienterne til udredning på hospitalerne på et tidligt tidspunkt i patientens udredning, er det usandsynligt, at tid til diagnose kan reduceres i dansk klinisk praksis. Dermed kan effekten af lægemidler i ODAK-studiet være bedre end den effekt, der ved ansøgningstidspunktet kunne opnås i dansk klinisk praksis.

Der er begrænset information vedr. patienter, som ikke har modtaget medicinsk behandling fra Papa et al. 2025 artiklen og det er derfor ikke muligt at konkludere på eventuelle forskelle ift. den danske patientpopulation. Medicinrådet noterer sig, at informationen baserer sig på data indsamlet før 1995, hvilket dog giver mening, da det er usandsynligt at der findes patienter med AK, så ikke er behandlet medicinsk efter det tidspunkt. De patientkarakteristika som er væsentligst, er alder, sværhedsgrad af AK og tidligere topikal brug af kortikosteroid samt tid til opstart af behandling. Der mangler informationer vedr. sværhedsgrad af AK samt tid til opstart af behandling, hvorved der er væsentlige mangler vedr. baselinekarakteristika.

3.3.2 Intervention

Polihexanid (0,08 % PHMB) er ikke vurderet som havende et nyt aktivt indholdsstof af EMA, da der markedsføres produkter i Europa med tilsvarende indhold [9]. Polihexanid er velbeskrevet som antiseptisk- og desinfektionsmiddel. En lavere dosis af PHMB (0,02 %) har tidligere været anvendt i Danmark til AK-infektioner, indtil apotekerne vurderede, at det ikke var muligt at købe lægemidlet i tilstrækkelig ren form til, at apotekerne kunne stå inde for den efterfølgende magistrelle produktion.

Den EMA godkendte dosering af polihexanid (0,08 %) har kun været anvendt i dansk klinisk praksis ganske få gange, da virkningen i en periode leverede lægemidlet omkostningsfrit (undervejs i produktets udviklingsproces).

I ODAK-studiet doseres polihexanid således:

16 gange om dagen med 1 times intervaller, kun i dagtimerne, i fem dage.

8 gange om dagen med 2 timers intervaller, i yderligere syv dage.

6 gange om dagen med 3 timers intervaller, i yderligere syv dage.



Vedligeholdelsesbehandling af 4 doseringer om dagen med 4 timers interval.

Vedligeholdelsesbehandling fortsættes, indtil infektionen er medicinsk færdigbehandlet, eller det vurderes, at behandlingen ikke er effektiv. Behandling bør dog maksimalt fortsættes i 12 måneder.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet anvender doseringsregimet fra produktresumeeet.

3.3.3 Komparator

3.3.3.1 Klorhexidin i kombinationer med propamidin

I dansk klinisk praksis blev ved ansøgningstidspunktet anvendt klorhexidin i kombination med propamidin. Der henvises til afsnit 14.2 for yderligere information.

3.3.3.2 Ingen medicinsk behandling

Medicinrådet er blevet gjort opmærksom på Lægemiddelstyrelsens afgørelse vedr. klorhexidin og propamidin, hvorfor ingen medicinsk behandling er inkluderet som komparator. Der er i dansk klinisk praksis ingen erfaring med **ikke** at behandle patienterne medicinsk. Patienter, som ikke modtager medicinsk behandling, forventes som beskrevet i afsnit 1.4.2, at få en terapeutisk hornhindetransplantation med henblik på at blive fri for infektionen. Det er forventeligt, at patienterne vil blive opereret hurtigere ved fravær af medicinsk behandling.

Medicinrådets vurdering af komparator

Hvis der ikke anvendes medicinsk behandling som beskrevet ovenfor, anvendes hornhindetransplantationer. Effekten af hhv. terapeutisk og optisk hornhindetransplantation er gennemgået i afsnit 4.1.5.

3.3.4 Effektmål

Virksomheden har kun indsendt data for den komparative analyse for effektmålet *Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri (Medical cure)*. Effektmålet er defineret som andelen af patienter, der opnår helbredelse inden for 12 måneder uden behov for øjenkirurgi eller ændring af antiamøbisk behandling, uanset synsstyrke.

Effektmålet er defineret i ODAK-studiet:

- Ingen kliniske tegn på behandlingskrævende hornhindebetændelse (herunder ødem af hornhinden eller infiltration i hornhindens epitel eller stroma. Dette inkluderede, at hornhindeepitelet skulle være helet eller kun med minimale punktformede farvning (10 prikker eller mindre, svarende til grad 1 på Oxford-skalaen).
- Ingen konjunktival inflammation (inkl. rødme af øjet, ødem, hævelse af øjenlåget). Mindre betændelse kunne accepteres, hvis der var øvrige prædisponerende omstændigheder.
- Ingen limbitis, scleritis eller inflammation i forreste kammer.



Patienterne blev fulgt 30 dage efter ophør af behandling for at sikre, at patienten ikke oplevede et tilbagefald. Hvis patienten fik brug for at supplere behandlingen med oral immunsupprimerende behandling, blev dette vurderet som behandlingssvigt.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at *Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri*, er et relevant effektmål. Effektmålet er dog forbundet med nogle begrænsninger, da medicinsk resolution af infektionen ikke informerer om patientens restsyn. Det er centralt, at et lægemiddel til AK kan fjerne infektionen, men andre effektmål, der evaluerer effekten på patienternes synsstyrke og livskvalitet, bør ligeledes inddrages. Medicinrådet vurderer derfor, at effektmålene forbedring i synsstyrke samt livskvalitet målt ved VFQ-25 er relevante for vurderingen. Medicinrådet vil supplere *Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri* med information om behandlingsslængde samt raten af tilbagefald.

Medicinrådet inddrager ikke effektopgørelse for, hvor stor reduktion i smerte der opnås.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemethode vedr. sammenligning med ingen aktiv medicinsk behandling

Ansøgers valg af analysemethode

I dansk klinisk praksis blev ved ansøgningstidspunktet anvendt klorhexidin i kombination med propamidin. Der henvises til bilag i afsnit 8.2 for yderligere information vedr. evidensgrundlag, analysetilgang samt resultater for denne sammenligning.

Ansøger udfører en uforankret indirekte sammenligning mellem polihexanid og ingen medicinsk behandling. Ansøger tager højde for forskelle i prognostiske faktorer mellem studierne ved at anvende *propensity score matching* med overlap vægte. Baseret på ekspert-input er der identificeret 6 relevante faktorer: alder, køn, AK-stadie, tidligere brug af kortikosteroider samt antivirale lægemidler og tid til opstart af behandling. Da der er begrænset information vedr. baselinekarakteristika for patientgruppen, der ikke modtog aktiv medicinsk behandling, var det kun muligt at justere analysen for køn og alder.

Medicinrådets vurdering af analysemethode

Medicinrådet anvender ansøgers justerede analyse vedr. sammenligningen med ingen aktiv medicinsk behandling. Information om baselinekarakteristika for patienter, som ikke modtog behandling, er dog så sparsom, at en justeret analyse har begrænset betydning.



3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3-6. Effektestimater for polihexanid og 0,02 % PHMB + propamidin (ODAK-studiet)

Effekt mål	Polihexanid (0,08 % PHMB)	0,02 % PHMB + propamidin	Forskel
Andel der opnår, at blive fri for AK-infektion, gennemsnit % (95 % KI)	84,8 % (73,9; 92,5)	88,5 % (77,8; 95,3)	-4 %-point (-16; 9)
Ændring i synsstyrke fra baseline, målt ved logMAR (95 % KI) [3]	-0,25 (-0,32; -0,18)	-0,30 (-0,38; -0,22)	0,05 (-0,06; 0,16)
[snellen]	[20/40 +1]	[20/40 +1]	
[snellen, metric]	[6/12]	[6/12]	
Ændring i EQ-5D VAS fra baseline, gennemsnit (SD)	17,9 (19,6)	18,8 (20)	
Livskvalitet målt ved ændring i VFQ25, fra baseline median (IQR) [3]	22,1 (7,9; 37,3)	21,4 (7,7; 35,0)	

Tabel 3-7. Komparativ analyse for polihexanid og ingen medicinsk behandling

Effekt mål	Polihexanid, N=66 (ODAK-studiet)	Ingen medicinsk behandling, N=56 (Papa et al 2025)	Effektforskel
Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri (opgjort efter 12 måneder), n, % (95 % KI)	55,8, 84,5 % (75,8; 93,3)	11,1; 19,8 % (9,4; 30,2)	64,7 %-point (95 % KI 51; 78,5) RR 4,3 (95 % KI 2,5; 7,3)



3.4.3 Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri (opgjort efter 12 måneder)

Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri er defineret som andelen af patienter, der opnår at blive infektionsfri inden for 12 måneder uden behov for transplantation eller ændring af anti-AMBA behandling, uanset synsstyrke.

I ODAK-studiet opnåede 84,9 % (95 % KI 73,9; 92,5) af patienterne behandlet med polihexanid at blive fri for AK-infektion (dvs. opnå klinisk resolution), mens det var 88,5 % (77,8; 95,3) af dem, der modtog 0,02 % PHMB + propamidin. Den gennemsnitlige behandlingstid i ODAK-studiet var 140 dage (95 % KI: 117; 150) for polihexanid, og 114 dage (95 % KI 91; 127) for kontrolarmen. Den mediane behandlingstid var 120 dage for polihexanid (min-max 10-387 dage) og 100 dage for 0,02 % PHMB + propamidin (min-max 28-233 dage) [3].

18,8 % af patienterne i polihexanid-armen og 13,8 % af patienterne i 0,02 % PHMB + propamidin-armen (ODAK) modtog andre typer af antiseptiske og desinficerende lægemidler, mens 17,4 % af patienterne i polihexanid-armen og 7,7 % af patienterne i PHMB 0,02 % i kombination med propamidin-armen modtog lokalbehandling med antibiotika. Der var 4 patienter, alle i polihexanid-gruppen, som fik gentaget den intensive behandlingsskema grundet manglende effekt [6].

I en dansk opgørelse af behandlingseffekten opnåede ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen [1] ved medicinsk behandling.

Effekt af ingen medicinsk behandling

Den aggregerede effektopgørelse af patienter, som ikke har modtaget medicinsk behandling, viser, at 19,8 % af patienterne opnåede at blive fri for infektionen uden yderligere at specificere tidsperioden [2]. De resterende patienter bliver fri for infektion ved hhv. mindre operationer (7,1 % af patienterne), terapeutiske hornhindetransplantationer (67,9 % af patienterne) eller ved enucleation (5,4 %).

Medicinrådets vurdering af Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri

ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og 0,02 % PHMB + propamidin, hvor ca. 87 % af patienterne opnår at blive fri for infektion. I dansk klinisk praksis opnåede ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen, dvs. eliminering af AMBA ved medicinsk behandling. 19,8 % af patienterne, som ikke modtog medicinsk behandling, opnåede at blive fri for infektion samt 7,1 % som modtog mindre indgreb (formentlig skrab, hvor de yderste celler fjernes). Medicinrådet vurderer, andelen der opnår klinisk resolution i fravær af medicinsk behandling samt operationer er overestimeret. Medicinrådet antager, at de 19,8 % der opnår at blive infektionsfri, dækker over patienter, som i praksis ikke har haft AMBA keratitis. Der er dog ingen konkret data, som kan understøtte dette.

I dansk klinisk praksis har patienter indtil for nyligt modtaget medicinsk behandling, og der er derfor ikke klinisk erfaring med ikke at behandle patienterne medicinsk. Det forventes dog, at patienter, der ikke modtager medicinsk behandling, forholdsvis hurtigt efter diagnose vil blive tilbudt en terapeutisk hornhindetransplantation for at blive fri for AMBA-infektionen, hvilket vil redde patientens øje. Dog vil en væsentlig andel af



patienterne have reduceret syn efter infektionen og hhv. terapeutisk og optisk hornhindetransplantation. Baseret på denne information konkluderer Medicinrådet, at behandling med polihexanid effektivt kurerer akanthamøbeinfektionen for størstedelen af patienterne. Dette kan også opnås ved hornhindetransplantationer, hvilket dog antages at medføre, at flere patienter får betydeligt synstab på det påvirkede øje sammenlignet med polihexanid.

Medicinrådet vurderer, at effekten på klinisk resolution ikke kan stå alene, da patienternes synsstyrke efter endt behandling varierer betydeligt.

3.4.4 Synsstyrke (LogMAR)

Synsstyrke er et patientrelevant effektmål, der har stor indvirkning på patienternes livskvalitet og evne til at udføre hverdagsaktiviteter. Som beskrevet i afsnit 1.2 kan synsstyrke måles ved forskellige synstavler, men der findes internationalt anerkendte metoder til at omregne fra en synsstyrkeopgørelse til en anden. I ODAK-studiet er synsstyrke opgjort som snellen og logMAR.

90 % af patienterne i ODAK-studiet har en synsstyrke ved baseline, der er bedre end 6/6, dvs. logMAR 0,0. Denne information stammer dog fra historiske oplysninger om patientens synsstyrke, ikke fra målinger af patientens synsstyrke ved opstart af behandling. Jf. klinisk erfaring er det realistisk, at størstedelen af patienterne har normalt syn (målt når der anvendes korrekt synskorrektion, dvs. med kontaktlinser) inden AK-infektionen. Patienter med ubehandlet AK-infektion præsenterer dog ved diagnose med nedsat synsstyrke.

I polihexanid-armen var patienternes endelige synsstyrke på 0,25 logMAR (95 % KI 0,32; 0,18), mens den endelige synsstyrke for patienterne i 0,02 % PHMB + propamidin var 0,30 logMAR (-0,38; -0,22). Dermed er der en absolut forskel mellem behandlingsarmene på 0,05 logMAR (-0,06; 0,16).

I dansk klinisk praksis er patienternes gennemsnitlige synsstyrke 0,3 logMAR efter endt medicinsk behandling [1].

For patienter, som ikke modtog medicinsk behandling (men hvor patienterne fik forskellige typer operationer), opnåede ca. 50 % af patienterne en synsstyrke, der var bedre end 20/40 visus, dvs. 0,3 logMAR [2]. Som beskrevet i afsnit 1.4.2 vil patienternes synsstyrke efter hhv. terapeutiske og optiske hornhindetransplantationer variere. Effekten af operationer vedr. effekt på patienternes synsstyrke er integreret i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor de gennemgås detaljeret i afsnit 4.1.

Medicinrådets vurdering af synsstyrke

ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og anden medicinsk behandling ift. synsstyrke efter endt behandling. Der er ikke information vedr. endelig synsstyrke for patienter, der ikke modtager medicinsk behandling, som tillader en kvantitativ sammenligning med polihexanid. Medicinrådet noterer sig, at en væsentlig andel opnår godt syn efter endt operation, men det formodes, at en større andel vil opleve væsentlig synstab ved ingen medicinsk behandling sammenlignet med polihexanid.



3.4.5 Livskvalitet målt ved VFQ25

I ODAK-studiet er livskvalitet opgjort ved VFQ-25 samt EQ-5D VAS. For VFQ-25 opnåede patienterne i polihexanid-armen en bedring fra baseline på 22,1 point (KI 7,9; 37,3) mens patienterne i 0,02 % PHMB + propamidin-armen opnåede en bedring på 21,4 point (KI 7,7; 35,0).

Der foreligger ingen danske opgørelser for patienternes livskvalitet målt ved VFQ-25 efter behandling med klorhexidin + propamidin.

Vedr. effekt på EQ-5D henvises der til afsnit 5.

Der er ingen opgørelser vedr. patienternes livskvalitet, hvis de ikke modtager medicinsk behandling.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og komparator (0,02 % PHMB + propamidin) på livskvalitet målt VFQ-25. Livskvalitet burde reflektere lægemidlernes effekt på, at patienterne opnår synsforbedring, og Medicinrådet vurderer at effekten af polihexanid og 0,02 % PHMB + propamidin på livskvalitet og synsstyrke stemmer godt overens.

3.4.6 Fremskrivning af effekten til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende polihexanid sammenlignet med ingen medicinsk behandling, er det nødvendigt at effekten fremskrives, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, at når patienterne opnår et bestemt synsfunktionsniveau efter at være blevet infektionsfrie, vil de fastholde dette synsfunktion indtil de dør, medmindre de oplever transplantationssvigt, tilbagefald eller får foretaget en optisk operation.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af effekten

Medicinrådet vurderer overordnet, at det er plausibelt, at synsniveauet efter at være blevet infektionsfri ikke vil ændre sig efterfølgende, hvis ikke patienterne oplever tilbagefald, transplantationssvigt eller får foretaget en optisk operation.

Fremskrivningerne er baseret på effektestimater, som er forbundet med usikkerhed, hvorfor fremskrivningerne i sig selv ligeledes er forbundet med usikkerhed (se afsnit 4.2 for uddybning).

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Polihexanid

Jf. produktresuméet, er de mest almindelige bivirkninger af polihexanid øjensmerter (13,0 %) og okulær hyperæmi (11,6 %) [6].



44,9 % af patienterne i polihexanid-armen oplevede mindst en bivirkning, mens dette var tilfældet for 44,6 % af patienterne i PHMB + propamidin-armen. I alt 5,8 % af patienterne i polihexanid-armen udviklede alvorlige bivirkninger, mens dette var tilfældet for 7,7 % af patienterne i komparator-armen.

Ift. særligt alvorlige bivirkninger beskrives det i EPAR'en, at der i polihexanid-armen var to tilfælde af hornhindetransplantation og en hornhindeperforation, samt en neovaskularisering af hornhinden. Det kan ikke udelukkes, at disse er grundet manglende effekt af polihexanid. Da lægemidlet gives som øjendråber er der ikke nogen forventning om systemiske bivirkninger. Dertil understreger Medicinrådet, at bivirkningerne forbundet med øjendråber kan være særdeles svære at skelne fra følgevirkningerne af AK-infektionen.

Operationer

Bivirkninger forbundet med operation er ikke systematisk opsamlet. Der henvises til gennemgangen i afsnit 4 vedr. risiko for transplantationssvigt og evt. opfølgende operationer.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at polihexanid medfører få alvorlige bivirkninger. De almindelige forekommende bivirkninger er forventelige, ift. at polihexanid gives som øjendråber, og disse forventes at ophøre efter endt behandling.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderes det, at der er usikkerhed vedr. sammenligningen af effekt. Data vedr. sygdomsudviklingen hos patienter, der ikke modtager medicinsk behandling, er sparsomt, også internationalt. Ansøger har identificeret en systematisk litteratur gennemgang, som har aggregeret data for 56 patienter. Denne analyse viser, at 19,6 % opnår at blive fri for AK infektion uden medicinsk behandling. De resterende patienter opnår at blive fri for infektion efter forskellige typer operationer. Medicinrådet vurderer, at andelen, der opnår effekt uden medicinsk behandling og uden operation, er overestimeret, da der ikke er noget, der taler for, at patienter kan blive fri for infektion uden medicinsk behandling eller operation.

I dansk klinisk praksis har patienter indtil for nyligt modtaget medicinsk behandling, og der er derfor ikke klinisk erfaring med **ikke** at behandle patienterne medicinsk. Det forventes dog, at patienter vil blive tilbudt en terapeutisk hornhindetransplantation for at blive fri for akanthamøbeinfektionen, hvilket vil redde patientens øje. Dog vil en væsentlig andel af patienterne have reduceret syn efter infektionen og hhv. terapeutisk og optisk hornhindetransplantation. Det formodes, at hornhindetransplantationer, resulterer i, at flere patienter får betydeligt synstab på det påvirkede øje sammenlignet med polihexanid.

Ovenstående usikkerheder har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af sandsynligheder og transitionssandsynligheder

Herunder beskrives de studier, som er centrale for Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder i virksomhedens model. Data for operationer er baseret på Robaei et al. (2015), se afsnit 4.1.1 og UK-Delphi Panel (2023) se afsnit 4.1.2. Risikoen for transplantationssvigt bygger på Veugen et al. (2023), se afsnit 4.1.3. Synsfunktionen efter transplantationssvigt er ligeledes baseret på UK-Delphi Panel (2023), se afsnit 4.1.2.

4.1.1 Robaei et al. (2015)

Studiet af Robaei et al. (2015) undersøger effekten af terapeutiske og optiske operationer blandt patienter med akanthamøbe keratitis. Studiet bygger på data fra UK fra perioden 1991-2012. Det primære udfald i studiet var patienternes synsfunktion målt på *best-avaliabe visual acuity* (VA) ved den sidste konsultation, mens sekundære udfald var antal besøg i klinikken og yderligere intraokulære operationer. Optiske operationer blev foretaget med formålet om at rehabilitere synet blandt patienter, som havde fuldført antiamblyopisk terapi, var infektionsfri med betydende ardannelse i hornhinden og uregelmæssig bygningsfejl.

Terapeutiske operationer blev foretaget for følgende indikationer:

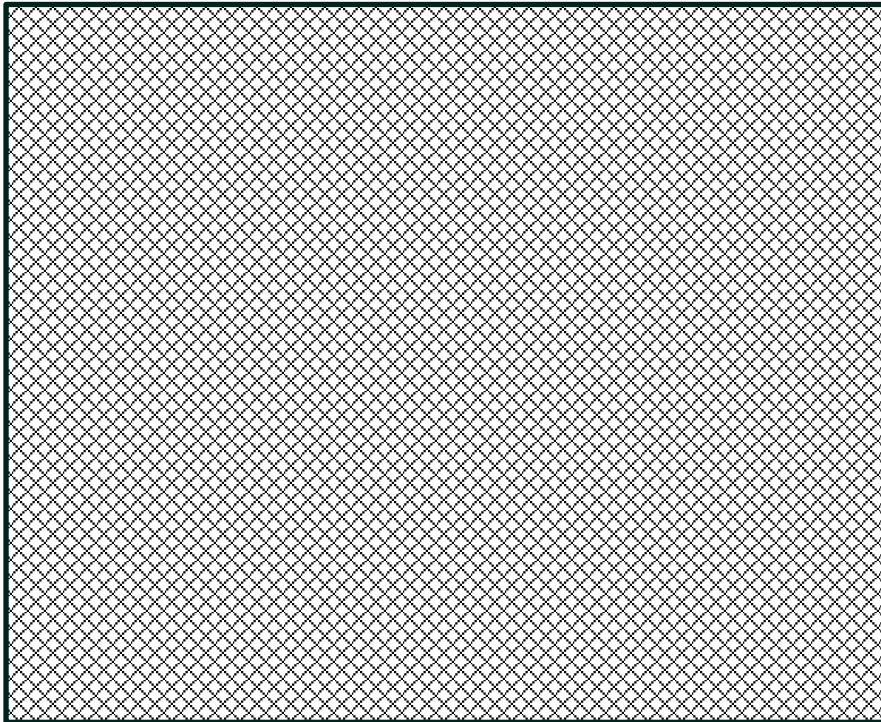
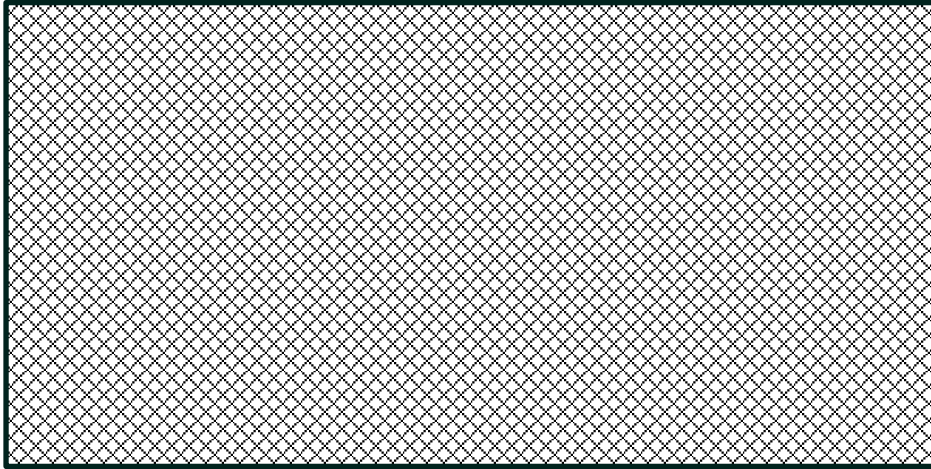
- Truende eller manifest perforation af hornhinden
- Manglende effekt af medicinsk behandling
- Vedvarende sårddannelse på hornhinden trods medicinsk behandling, amnionhinden transplantation eller en kombination af de to

I alt fik 26 patienter foretaget en terapeutisk operation, mens 24 fik foretaget en optisk operation. På tværs af disse 50 patienter fik 10 patienter flere hornhindetransplantationer. Af artiklen fremgår det ikke, hvor mange patienter som fik medicinsk behandling, men flere af baseline karakteristika referer til medicinsk behandling. Derfor antager Medicinrådet, at alle patienter har fået medicinsk behandling.

Baselinekarakteristika for studiet er præsenteret i Tabel 4-1, mens resultaterne for studiet er præsenteret i Figur 4-1.



Tabel 4-1. Sammenligningen blandt patienter, som fik foretaget en optisk hornhindetransplantation (n = 24), og dem, som fik foretaget en terapeutisk hornhindetransplantation (n = 26)



Figur 4-1. Fordelingen af VA blandt patienter som fik foretaget terapeutisk og optisk hornhindetransplantation (hhv. TKP og OKP). CF = Kunne tælle fingre; HM = håndbevægelser; LP = lys perception; NLP = ingen lysperception.

4.1.2 UK-Delphi Panel (2023)

UK-Delphi Panel (2023) har til formål at estimere en række kliniske antagelser og få en bedre forståelse for akantamøbe keratitis. Studiet er baseret på ekspertudtalelser fra øjenlæger med erfaring med AK-infektioner fra UK, hvor metoden "Delphi Panel" anvendes, som er en struktureret måde at opnå ekspertkonsensus.



Studiet blev gennemført over to spørgerunder mellem juni-juli 2023. I alt deltog 12 britiske øjenlæger med erfaring i AK i runde 1, og 10 fuldførte runde 2. I runde 1 afgav deltagerne individuelle estimater baseret på egen praksis det seneste år, hvor deltagerne i runde 2 revurderede estimaterne i et nationalt perspektiv og angav sikkerheden med resultaterne. Efter at have afgivet deres sidste estimat blev klinikerne bedt om at kategorisere usikkerheden ved deres estimat på en score fra 1-4.

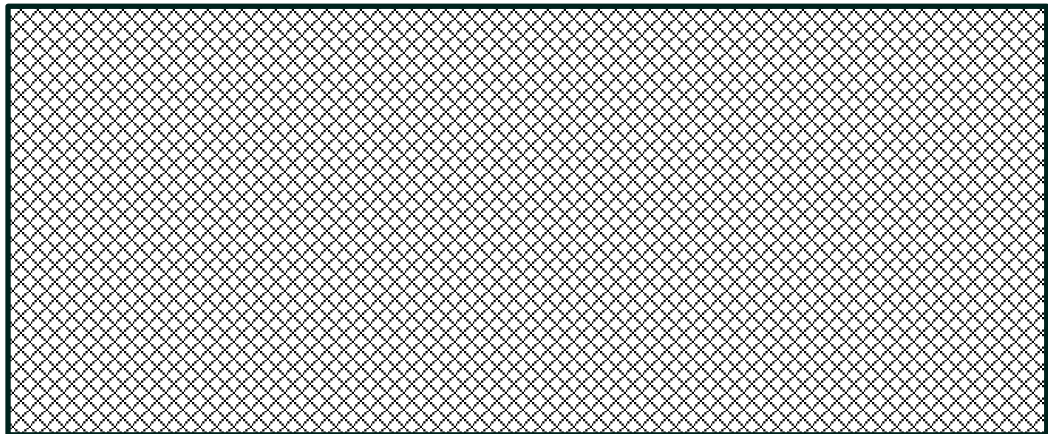
Resultaterne blev afrapporteret som gennemsnitsværdier med SD, SE, minimum, maksimum og konfidensintervaller. De anvendte resultater i den sundhedsøkonomiske model er præsenteret undervejs i vurderingsrapporten.

4.1.3 Veugen et al. (2023)

Studiet af Veugen et al. (2023) er et observationelt studie, som undersøger hyppigheden af transplantationssvigt ved hornhindetransplantation for blandt andet patienter med AK-infektion. Resultaterne er baseret på data fra hollandske registre mellem 2007-2011, hvor 116 patienter fik en hornhindetransplantation grundet AK-infektion. Studiet har opgjort resultaterne separat for terapeutiske og optiske operationer.

Baselinekarakteristika for studiet er opgjort på tværs af alle patienter, som har forskellige infektioner i hornhinden. Den gennemsnitlige patient var 64 år gammel, kønsfordelingen var ligeligt fordelt. Af de gennemførte operationer var hhv. 36 % optiske og 64 % terapeutiske.

Resultaterne er præsenteret i Figur 4-2.



Figur 4-2. Kaplan-Meier kurver for transplantationssvigt fordelt på optisk- og terapeutisk hornhindetransplantationssvigt, samt om transplantationen skyldes infektion grundet virus, bakterier eller akanthamøbe

Forfatterne pointerede, at transplantationer foretaget grundet akanthamøbeinfektion var forbundet med højere risiko for gentagne transplantationer sammenlignet med virale og bakterielle infektioner.



4.1.4 Transitionssandsynligheder anvendt i beslutningstræet

Beslutningstræet er visuelt afbildet i afsnit 2.4.

De anvendte transitionssandsynligheder i beslutningstræet er baseret på ODAK-studiet [7], Papa et al. (2025) [2], UK-Delphi Panel (2023) [9] og Robaei et al. (2015) [10]. Dertil har ansøger lavet følgende antagelser:

Andelen som får foretaget en terapeutisk operation indenfor de første 12 måneder blandt patienter, som ikke er medicinsk kurerede: 40,4 %. Dette er baseret på Papa et al. (2020) [8]

Gennemsnitlig ventetid for operation: 141,7 dage, som er baseret på UK-Delphi Panel (2023) [9]

De sandsynligheder, som ansøger anvender, og som bestemmer fordelingen i beslutningstræet, er præsenteret i Tabel 4-9. Foruden disse sandsynligheder kan patienterne også bevæge sig til død, som for alle patienter følger den generelle dødelighed i den danske befolkning jf. Medicinrådets metodevejledning.



Tabel 4-2. Transitionssandsynlighederne for fordelingen i beslutningstræet

Fra helbredsstadie	→ Mellemstadie	Sandsynlighed	→ Til helbredsstadie	Transitionssandsynlighed
AK-infektion	Kureret for AK uden terapeutisk operation	Polihexanid: 84,85 %	Godt syn	86,5 %
		Ingen MB*: 19,87 %	Dårligt syn	11,5 %
			Meget dårligt syn	1,9 %
	Ikke medicinsk kureret og afventende terapeutisk operation	Polihexanid: 9,02 %	AK-infektion	100 %
		Ingen MB*: 47,72 %	Godt syn	32,3 %
			Dårligt syn	10,8 %
Ikke medicinsk kureret og har fået foretaget en terapeutisk operation	Polihexanid: 6,13 %	Meget dårligt syn	33,1 %	
	Ingen MB*: 32,41 %	Intakt lysperception	23,8 %	

*MB = Medicinsk behandling



Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder anvendt i beslutningstræet

Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynlighederne til helbredsstadiet "mistet synsfunktion" er overvurderet, når ansøgers definition af helbredsstadiet anvendes, hvormed Medicinrådets definition anvendes ("intakt lysperception") (se Afsnit 2.4).

Medicinrådet ændrer ligeledes i antagelsen vedrørende andelen af ikke-medicinsk kurerede patienter, som får foretaget en terapeutisk operation indenfor 12 måneder, fra at være 40,4 % til 100 % jf. dansk klinisk praksis.

Medicinrådet anvender ansøgers estimater for patienter, som ikke modtager medicinsk behandling, men bliver kureret uden at få foretaget en terapeutisk operation. Den primære usikkerhed omhandler, om det er sandsynligt at patienter kan kureres uden medicinsk behandling og uden operationer. I en følsomhedsanalyse tester Medicinrådet betydningen af, at alle patienter, som ikke modtager medicinsk behandling, får foretaget en terapeutisk operation.

Effekten af operationer

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed vedrørende effekten af terapeutiske operationer ift. patienternes endelige synsstyrke. Effektestimaterne bygger på patienter, som har fået medicinsk behandling inden operationerne. Dertil vil patienter uden medicinsk behandling sandsynligvis få foretaget en terapeutisk operation tidligere end patienter, som først skal afprøve medicinsk behandling. Medicinrådet kan ikke at vurdere i hvilken retning, at dette påvirker resultaterne.

Medicinrådet bemærker dog, at der ikke findes litteratur som kan belyse disse usikkerheder, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers estimater. I en følsomhedsanalyse ændrer Medicinrådet estimaterne, hvor 10 %-point rykkes hhv. et synsfunktionsniveau op og ned.

4.1.5 Transitionssandsynlighederne i Markov modellen

Markov-modellen er visuelt præsenteret i afsnit 2.4. Transitionssandsynlighederne er baseret på data fra UK-Delphi Panel (2023) [9], Robaei et al. (2015) [10], Bagga et al. (2020) [11] og Veugen et al. (2023) [12].

Hvis patienterne efter at være blevet fordelt i beslutningstræet afventer terapeutisk operation, vil de i den efterfølgende cyklus få foretaget en terapeutisk operation, hvor fordelingen følger den beskrevne fordeling i Tabel 4-2.

Ansøger antager, at patienterne kan få tilbagefald, hvor risikoen for tilbagefald afhænger af, hvordan patienterne blev infektionsfri. Hvis patienterne får tilbagefald, bliver de på ny fordelt ud fra sandsynlighederne i beslutningstræet. Ansøger har lavet antagelser for tilbagefald, som er beskrevet i Tabel 4-3.



Tabel 4-3. Ansøgers antagelser vedrørende tilbagefald efter AK-infektion

Kureret ved:	Andel, som oplever tilbagefald	Kilde
Behandling med polihexanid	År 1- 15: [REDACTED]	UK Delphi panel. 2023 [9]
Ingen behandling	År 1: [REDACTED] År 2-15: [REDACTED]	UK Delphi panel. 2023 [9]
Terapeutisk operation	År 1-15: 4,5 %	Bagga B et al. (2020) [11]

Patienter kan opleve tilbagefald i max 15 år efter første AK-infektion

Ansøger antager ligeledes, at patienter som opnår dårligt syn og meget dårligt syn får foretaget en optisk operation. Her antager ansøger, at 41,9 % med dårligt syn og 46,0 % af patienter med meget dårligt syn får foretaget en operation. Ansøger antager, at ventetiden for en optisk operation er 365,3 dage.

Ansøger inkluderer ligeledes en risiko for transplantationssvigt, efter hhv. terapeutisk og optisk operation, baseret på studiedata fra Veugen et al. (2023) [12]. De anvendte risiko er præsenteret i Tabel 4-11.

Tabel 4-4. Ansøgers antagelser vedrørende risikoen for transplantationssvigt fordelt på om operationen er terapeutisk eller optisk

År:	Risiko	Kilde
Terapeutisk operation		
År 1	36,2%	
År 2	17,9%	Veugen et al. (2023) [12]
År 3	17,0%	
Optisk operation		
År 1	8,2%	
År 2	7,8%	Veugen et al. (2023) [12]
År 3	7,1%	
Andel af optiske operationer, som efter operationen får transplantationssvigt	47,3%	Kun optisk keratoplasty og DALK er inkluderet

Ansøger tilskriver ligeledes dødelighed, som følger den danske befolkning jf. Medicinrådets metodevejledning. I bilag er et overblik over ansøgers anvendt transitionssandsynligheder mellem helbredsstadierne præsenteret.



Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder

Vurderingen af effekten af optisk operation

Medicinerådet vurderer, at effekten af optiske operationer overordnet er bedre i dansk klinisk praksis, når risikoen for transplantationssvigt inkluderes særskilt. Derfor ændrer Medicinerådet estimerne, så 49 % opnår forbedret synsfunktion, 49 % samme synsfunktion som før, 1,5 % forværret synsfunktion og 0,5 % mister synsfunktionen.

Vurderingen af transplantationssvigt

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedrørende risikoen for at opleve transplantationssvigt. Medicinerådet vurderer, at de estimerede synsfunktionsniveau efter transplantationssvigt er passende, hvis patienterne ikke får foretaget yderligere procedure bagefter. Patienter i dansk klinisk praksis får dog ofte foretaget flere operationer, hvilket resulterer i væsentlig bedre endelig synsstyrke for patienterne. Derfor ændrer Medicinerådet estimatet til at være følgende, baseret på at 50 % af patienter får foretaget en yderligere hornhinde transplantation:

Godt syn: 20 %

Dårligt syn: 20 %

Meget dårligt syn: 20 %

Intakt lysperception: 40 %

Medicinerådet vurderer dog, at dette er et relativt konservativt estimat. Medicinerådet bemærker ligeledes, at modellen ikke tager højde for, at disse patienter herefter vil have en risiko for endnu et transplantationssvigt og udgifterne til den ekstra transplantation. For at opveje for denne usikkerhed anvender Medicinerådet dette konservative estimat.

Vurderingen af tilbagefald

Medicinerådet vurderer, at antagelserne om tilbagefald ikke er realistisk ift. dansk klinisk praksis. Derfor ændrer Medicinerådet raten for tilbagefald for patienter behandlet med polihexanid, så 3 % oplever tilbagefald i løbet af det første år, hvorefter ingen oplever tilbagefald. Medicinerådet ændrer ligeledes analysen, så patienter kureret gennem ingen medicinsk behandling og terapeutisk operation kun kan opleve tilbagefald indenfor det første år. Medicinerådet noterer sig, at tilbagefald reelt dækker over patienter for hvem behandlingen ikke har kureret infektionen, hvorved akanthamøbeninfektionen igen spreder sig, efter ophør af behandling.

De anvendte transitionssandsynligheder i Medicinerådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 4-5.



Tabel 4-5. Transitionssandsynligheder for Markov-Modellen i Medicinrådets hovedanalyse*

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed	Kilde
Efter medicinsk kureret, terapeutisk operation* eller gennem ingen behandling			
Godt syn <i>Medicinsk kureret eller kureret ved ingen behandling</i>	Godt syn		Antagelse
Dårligt syn <i>Medicinsk kureret eller kureret ved ingen behandling</i>	Dårligt syn <i>Venter på optisk operation</i>		UK Delphi Panel (2023) [9]
	Dårligt syn	Resterende	Antagelse
Meget dårligt syn <i>Medicinsk kureret eller kureret ved ingen behandling</i>	Meget dårligt syn <i>Venter på optisk operation</i>		UK Delphi Panel (2023) [9]
	Meget dårligt syn	Resterende	Antagelse
Efter optisk operation*			
Godt syn	Godt syn		Antagelse
Dårligt syn	Dårligt syn		Antagelse
Meget dårligt syn	Meget dårligt syn		Antagelse
For alle patienter			
Intakt lysperception	Intakt lysperception	Alle	Antagelse
Vente på optisk operation	Forbedret synsstyrke <i>Et helbredsstadie bedre end før</i>	49 %	Medicinrådet
	Samme synsstyrke	49 %	
	Dårligere synsstyrke <i>Et helbredsstadie dårligere end før</i>	1,5 %	



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed	Kilde
	Intakt lysperception	0,5 %	
For patienter som oplever transplantationssvigt			
	Godt syn	20 %	
Transplantationssvigt	Dårligt syn	20 %	Medicinerådet
	Meget dårligt syn	20 %	
	Intakt lysperception	40 %	

Fra alle helbredsstadier bevæger patienterne sig til død, som følger den generelle danske befolkningsdødelighed. Samtidig kan patienterne opleve tilbagefald, som er beskrevet i Tabel 4-3.

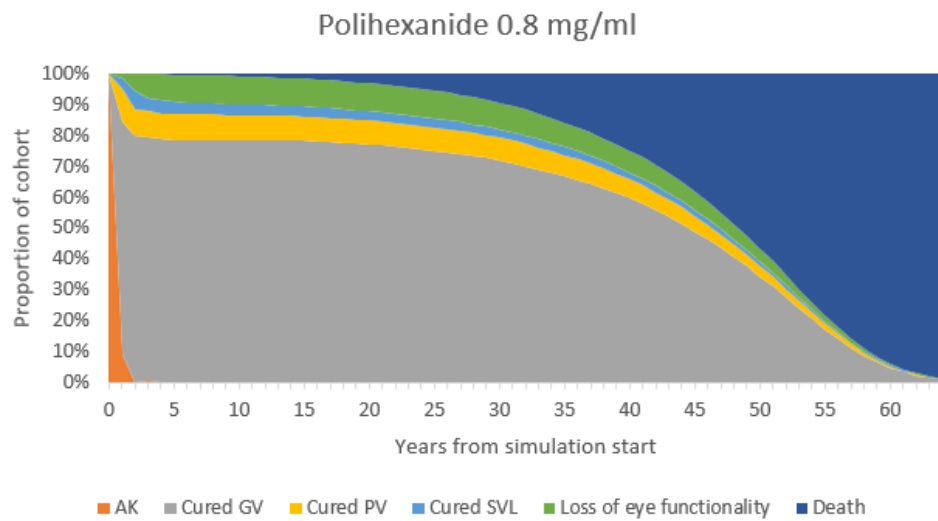
** Disse patienter kan opleve transplantationssvigt, hvor risikoen er beskrevet i Tabel 4-11.*

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

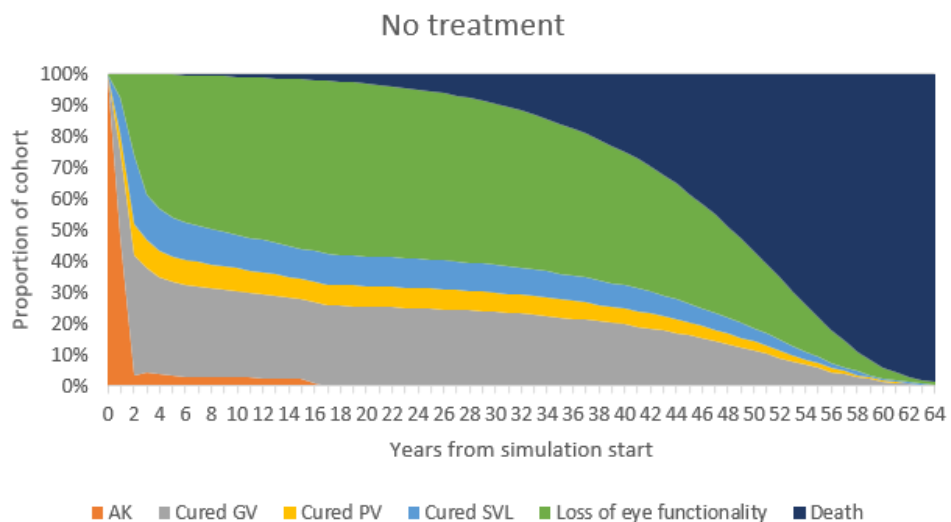
I Tabel 4-6 er ansøgers modellerede tid i hvert enkelt helbredsstadie præsenteret. I ansøgers hovedanalyse er den gennemsnitlige behandlingsvarighed for polihexanid 101 dage. Patientfordelingen på stadier i ansøgers analyse er præsenteret for polihexanid i Figur 4-3 og for ingen medicinsk behandling i Figur 4-4.

Tabel 4-6. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed)

Helbredsstadie	Polihexanid	Ingen medicinsk behandling	Forskel
AK-infektion	1,1 år	1,7 år	- 0,6 år
Godt syn:	35,7 år	12,3 år	23,4 år
Dårligt syn:	3,7 år	3,2 år	0,5 år
Meget dårligt syn:	1,5 år	4,8 år	- 3,2 år
Mistet synsfunktion	4,1 år	24,1 år	- 20 år
Totale leveår	46 år	46 år	0



Figur 4-3. Ansøgers Markov Trace for polihexanid



Figur 4-4. Ansøgers Markov Trace for ingen medicinsk behandling

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet vurderer, at den modellerede tid i de forskellige helbredsstadier er behæftet med usikkerhed på grund af datagrundlaget, der anvendes til estimering af transitionssandsynlighederne og sandsynlighederne anvendt i beslutningstræet (se afsnit 4.1).

Ligeledes bemærker Medicinrådet, at modellen er bygget op på en måde, hvor der ikke tages højde for patienternes synsfunktionsniveau inden AK-infektionen. Dette kan være betydende, da der anvendes forskellige kilder (ODAK-studiet, UK-Delphi Panel (2023) samt Robaei et al. (2015)) til at fordele patienterne ud fra deres endelig synsstyrke. Dermed kan forskelle i synsfunktion inden AK-infektion være afgørende for hvordan

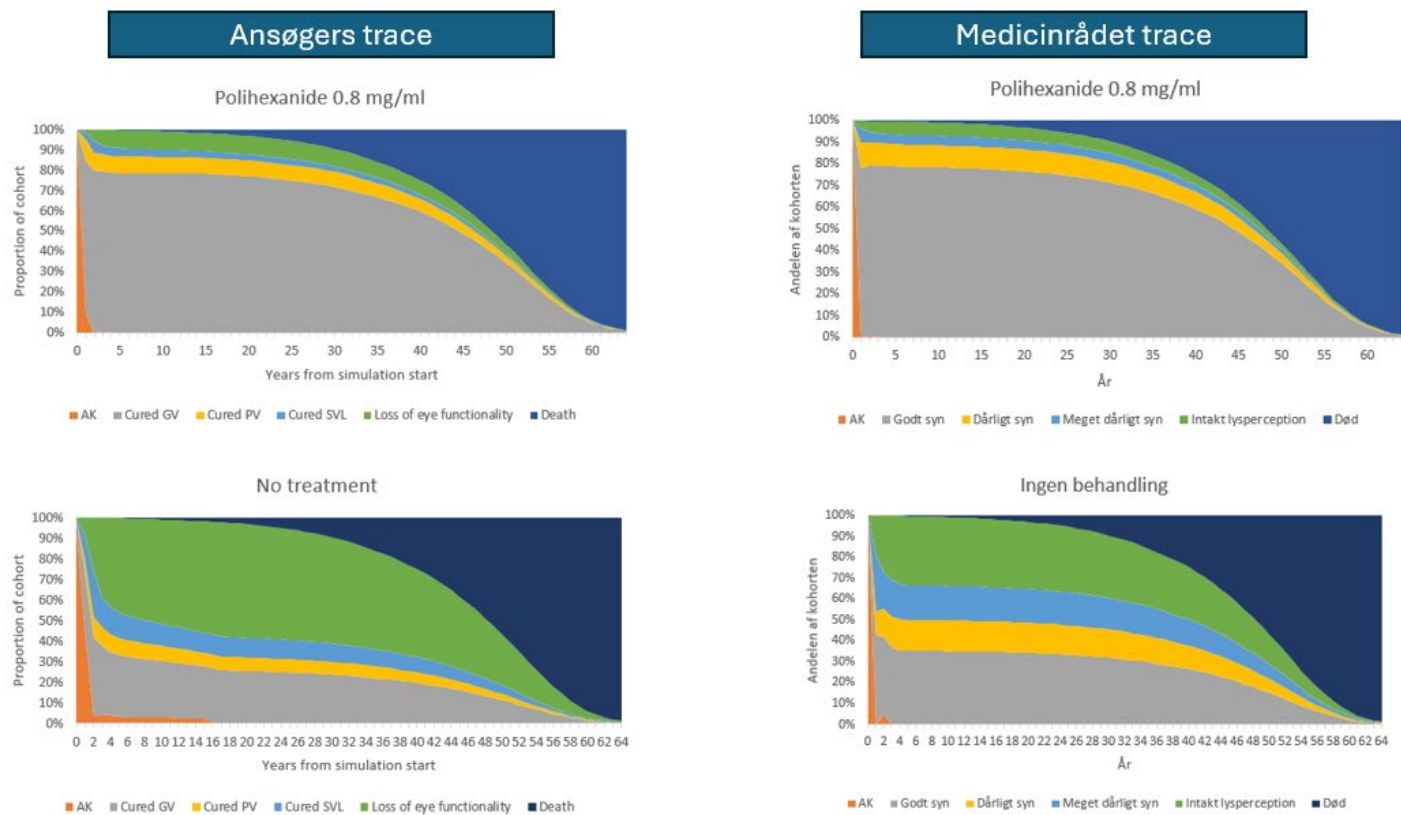


patienterne synsfunktion er efterfølgende. Dette bidrager med usikkerhed til analysen, men det er ikke muligt at estimere størrelsesordenen heraf, eller om det betyder at andelen af patienter, der opnår godt og dårligt syn over- eller underestimeres.

Patientfordelingen på stadier i Medicinrådets analyse er præsenteret i Tabel 4-14.

Tabel 4-7. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Polihexanid	Ingen medicinsk behandling	Forskel
AK-infektion	1,0 år	1,3 år	- 0,3 år
Godt syn:	35,6 år	15,8 år	19,7 år
Dårligt syn:	4,7 år	6,7 år	- 2 år
Meget dårligt syn:	2,0 år	7,6 år	- 5,6 år
Intakt lysperception	2,8 år	14,6 år	- 11,8 år
Totale leveår	46 år	46 år	0



Figur 4-5. Forskellen i Markov Trace fra ansøgers hovedanalyse til Medicinrådets



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for EQ-5D-5L fra ODAK-studiet [7] og Rentz et al. (2014) [13], se Tabel 5-1. Instrumenterne EQ-5D-5L og VFQ-UI i kombination med forskellige estimater for fald i nytteværdi anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2. Ansøger har ligeledes inkluderet muligheden for at anvende studiedata fra Brown et al. (2018), som alternativ til hovedanalysen.

Tabel 5-1. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning
EQ-5D-5L	12 mdr.	Estimering af nytteværdier for helbredsstadierne: Godt, dårligt og meget dårligt syn.	ODAK-studiet. Dart et al. (2023) [7]	Afsnit 5.1.1
VFQ-UI	-	Estimering af nytteværdi for helbredsstadiet: Intakt lysperception	Rentz et al. (2014) [13]	Afsnit 5.1.2
TTO	-	Alternativ til estimering af nytteværdi for helbredsstadiet: Intakt lysperception	Brown et al. (2018) [14]	Afsnit 5.1.1

5.1.1 EQ-5D-5L

Ansøger anvender data indsamlet med EQ-5D-5L i ODAK-studiet til at beskrive forskellen i helbredsrelateret livskvalitet før/efter behandling med polihexanid, samt for at estimere nytteværdien for stadierne godt, dårligt og meget dårligt syn vægtet med danske præferencevægte.

5.1.1.1 Instrument, studiedesign og dataindsamling

Livskvalitet blev målt i ODAK-studiet ved baseline og ved slutningen af studiet 12 måneder efter ved brug af instrumentet EQ-5D-5L. Ved første måling besvarede 1/66 deltagere ikke spørgeskemaet, mens 5/66 deltagere ikke besvarede spørgeskemaet ved slutningen af studiet. Fordelingen af manglende besvarelser er præsenteret i Tabel 5-2. Ansøger argumenterer for, at der er for få patienter (n=5) til at kunne analysere mønstre blandt patienter, som mangler besvarelser.



Tabel 5-2. Overblik over besvarelser for EQ-5D-5L ved baseline og ved end of followup. Besvarelserne er opdelt efter om patienterne modtog polihexanid eller komparator.

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering %
Interventionsarmen				
Baseline	66	65	98,5 % (65/66)	98,5 % (65/66)
Slut på studiet 12 mdr. efter baseline	66	61	92 % (61/66)	92 % (61/66)
Komparator				
Baseline	61	58	95 % (58/61)	95 % (58/61)
Slut på studiet 12 mdr. efter baseline	61	55	90,2% (55/61)	90.2% (55/61)

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

Medicinerådet bemærker, at der er diskrepans mellem antallet af besvarelser i Tabel 1-2 og besvarelserne, som ligger til grund for nytteværdierne i Tabel 3. Medicinerådet vurderer dog, at antallet af manglende besvarelser i alle tilfælde er i en størrelsesorden, hvor studiedata kan anvendes til at estimere livskvalitet.

5.1.1.2 Resultater

Resultaterne af ændringerne i patienternes index-score for patienter i behandling med polihexanid er præsenteret i Tabel 5-3.

Tabel 5-3. Resultaterne fra ODAK-studiet målt på index-scoren

	Intervention			Komparator		
	N	Gns. ± SE	Median (Min, Max)	N	Gns. ± SE	Median (Min, Max)
Baseline	64	0.7376 ±0.0294	0.8415, (0.0150, 1.0000)	59	0.6951±0.0361	0.8060, (-0.0040, 1.0000)
Slut på studiet 12 mdr. efter baseline	58	0.9463±0.0126 (58)	1.0000, (0.4680, 1.0000)	51	0.9294±0.0224	1.0000, (0.2130, 1.0000)



Patienterne i polihexanid-armen ændrede median (Q1, Q3) EQ-5D-5L VAS score fra 73.0 (57.5, 85.0) til 95.0 (80.0, 99.0).

5.1.2 VFQ-UI

Ansøger anvender data indsamlet med VFQ-UI instrumentet i Rentz et al. (2014) til at estimere helbredsrelateret livskvalitet for stadiet 'intakt lysperception'.

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

Rentz et al. (2014) har med udgangspunkt i *National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25)* udviklet et præferencebaseret instrument (VFQ-UI) med henblik på at estimere nytteværdier. Forfatterne har i VFQ-UI medtaget seks centrale domæner fra NEI VFQ-25 som repræsenterer aspekter af synsrelateret livskvalitet, herunder, hvordan synsevnen påvirker individers evne til at fuldføre forskellige dagligdagsaktiviteter: *Nærsyns-aktiviteter, langsyns-aktiviteter, synsspecifik social funktion, rolle vanskeligheder, afhængighed af andre og mental sundhed*. Hvert domæne har 5 niveauer (sværhedsgrader), hvor 1 fx er 'ingen vanskeligheder' og 5 fx er 'ekstreme vanskeligheder'. På den baggrund konstrueres 8 helbredstilstande, der kombinerer forskellige niveauer på de seks domæner. Fire af de udvalgte helbredstilstande kan ses i Tabel 5-4, mens de resterende kan findes i Appendix i Rentz et al. (2014).

Helbredstilstandene er værdisat ved brug af *time trade-off* (TTO) metoden via interview med 607 deltagere fra den generelle befolkning i Australien, Canada og USA. Deltagerne var i gennemsnit mellem 36-52 år afhængig af deres hjemland, hvor størstedelen var kvinder på tværs af alle lande.

Tabel 5-4. Eksempler på helbredstilstande fra Rentz et al. (2014)

Domæne	Niveauer i helbredstilstand 111111	Niveauer i helbredstilstand 211111	Niveauer i helbredstilstand 444354	Niveauer i helbredstilstand 555555
Nærsynet ^a	Ingen vanskeligheder	Små vanskeligheder	Ekstreme vanskeligheder	Stoppet
Langsynet ^b	Ingen vanskeligheder	Ingen vanskeligheder	Ekstreme vanskeligheder	Stoppet
Sociale funktioner ^c	Ingen vanskeligheder	Ingen vanskeligheder	Ekstreme vanskeligheder	Stoppet
Rollebestemte vanskeligheder ^d	Ikke begrænset	Ikke begrænset	Begrænset det meste af tiden	Begrænset hele tiden
Afhængighed ^e	Ikke begrænset	Ikke begrænset	Begrænset det meste af tiden	Begrænset hele tiden
Mentalt helbred ^f	Ingen bekymring	Ingen bekymring	Bekymring det meste af tiden	Bekymring hele tiden



a: Begrænset med at arbejde eller lave hobbyer, som kræver nærsynethed såsom madlavning, at sy, fikse ting i huset eller at bruge håndredskaber, b: Begrænset med at se, hvordan folk reagerer på ting man siger, c: Begrænset med at gå ud og se film, skuespil eller sportsarrangementer, d: vedrørende hvor længe man kan arbejde eller andre aktiviteter grundet synsfunktionen, e: Begrænset til at blive hjemme grundet synsfunktionen, f: vedrørende om ting vil gøre mig eller andre pinligt berørt grundet mit synsfunktionsniveau.

5.1.2.2 Dataindsamling

I alt 4.850 vurderinger af de otte helbredstilstande blev foretaget på tværs af de 607 deltager. Besvarelsesandelen er høj for alle otte tilstande, hvor den laveste besvarelsesandel er 604 ud af 607.

Forfatterne til studiet påpeger, at deltagerne i studiet højst sandsynligt er sundere, med højere uddannelse og rigere end den generelle befolkning, da deltagelse krævede at man mødte op til et interview, som kan være en barriere for deltagelse.

5.1.2.3 Resultater

Nytteværdierne for de 8 prædefinerede helbredstilstande er præsenteret i Figur 5-1. De forskellige nytteværdier er præsenteret i Figur 5-1.

Health State ^a	N	Overall Mean (SD)	Australia Mean (SD)	Canada Mean (SD)	United Kingdom Mean (SD)	United States Mean (SD)
E: 111111 ^b	606	0.956 (0.124)	0.954 (0.155)	0.989 (0.028)	0.916 (0.168)	0.964 (0.079)
G: 211111	607	0.906 (0.147)	0.901 (0.148)	0.955 (0.100)	0.851 (0.189)	0.917 (0.117)
I: 312211	604	0.828 (0.173)	0.829 (0.183)	0.856 (0.152)	0.795 (0.185)	0.832 (0.166)
K: 323322	607	0.750 (0.212)	0.760 (0.212)	0.761 (0.194)	0.717 (0.231)	0.762 (0.209)
M: 333322	606	0.717 (0.215)	0.721 (0.198)	0.721 (0.218)	0.687 (0.220)	0.737 (0.220)
O: 433354	606	0.550 (0.283)	0.590 (0.255)	0.508 (0.260)	0.534 (0.302)	0.567 (0.307)
R: 444354	607	0.402 (0.312)	0.446 (0.261)	0.365 (0.290)	0.378 (0.335)	0.418 (0.350)
T: 555555 ^c	607	0.343 (0.395)	0.318 (0.364)	0.377 (0.360)	0.264 (0.401)	0.413 (0.436)

Figur 5-1. De estimerede nytteværdier med instrumentet VFQ-UI for de otte opstillede helbredstilstande i Rentz et al. (2014)

Fra resultaterne ses det, at desto mere begrænsede helbredstilstande er, desto værre vurderede deltagerne livskvaliteten. Tendensen ses på tværs af, hvilke lande deltagerne kommer fra.

Det bemærkes dertil, at standardafvigelsen stiger ved lavere helbredstilstande, som indikerer en større variation i villigheden til at bytte leveår i disse helbredstilstande.

5.1.1 TTO synrelaterede nytteværdier

Som et alternativ til at estimere helbredsrelateret livskvalitet for stadiet 'intakt lysperception' har ansøger fundet studiet af Brown et al. (2018) [15], som ved brug af TTO-metoden estimerer helbredsrelateret livskvalitet ved forskellige synsniveauer.

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

Studiedeltagerne er patienter med øjensygdomme fra USA, som blev interviewet i perioden mellem 2000-2014. Inklusionskriterier fra studiet var følgende:



- 21 år eller ældre
- Mindst en øjensygdom
- Evnen til at forstå spørgsmålene
- At svarene gav mening (f.eks. at patienten ikke ville bytte flere leveår, end de estimerede, at de havde tilbage)

Studiedeltagerne synsstyrke blev målt, hvorefter deltagerne blev spurgt ind: 1) Hvor lang tid de teoretisk forventede at leve, og 2) hvor mange leveår ville de bytte for en intervention, som ville give dem normalt syn på begge øjne permanent.

Forfatterne opdelte herefter patienterne i seks kohorter afhængig af deres synsstyrke i det dårligste øje, for patienter med synsstyrke på 20/20 – 20/25 mindst et øje.

5.1.1.2 Dataindsamling

I alt svarede 586 patienter på spørgeskemaet med en gennemsnitsalder på 60,5 år og nogenlunde lige kønsfordeling. Den primære øjendiagnose blandt patienterne varierede mellem mindst 20 diagnoser, hvor glaucoma forekom hyppigst (17,9 %).

5.1.1.3 Resultater

I Figur 5-2 er resultaterne fra Brown et al. (2018) præsenteret.

Table 2. Bilateral Vision Utilities Associated with Vision Loss in the Fellow Eye or 20/20 to 20/25 Vision in the Fellow Eye When the Primary Eye Had 20/20 to 20/25 Vision

Visual Acuity in the Eye with Poorest Vision*	No. of Participants	Mean Utility	Standard Deviation	95% Confidence Interval	Median
Cohort 1: NLP	21	0.79	0.19	0.73–0.89	0.90
Cohort 2: CF, HM, or LP [†]	67	0.87	0.17	0.83–0.91	1.00
Cohort 3: 20/200–20/400	43	0.88	0.16	0.84–0.90	1.00
Cohort 4: 20/60–20/100	70	0.88	0.16	0.84–0.91	1.00
Cohort 5: 20/30–20/50	106	0.87	0.14	0.84–0.90	0.95
Cohort 6: 20/20–20/25	279	0.94	0.12	0.93–0.95	1.00

CF = counting fingers at 2 feet (20/2000); HM = hand movements at 2 feet (20/20000); LP = light perception; NLP = no light perception. $P < 0.0001$, analysis of variance.

*Assuming 20/20 to 20/25 vision in the fellow eye.

[†]From Holladay J. Visual acuity measurements. *J Cat Refract Surg.* 2004;30:287–290.

Figur 5-2. De estimerede nytteværdier for forskellige helbredstilstande i Brown et al. (2018)

Resultaterne viser overordnet, at der ikke er stor forskel i nytte mellem patienterne i kohorte 2-5, mens kohorte 1 og 6 har hhv. markant dårligere og bedre nytteværdier.

Medicinerådet bemærker, at forfatterne nævner, at kun når nytteværdierne for 20/20 – 20/50 blev holdt op mod nytteværdien for ingen lysperception, var forskellen signifikant.

5.1.2 Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste både data fra EQ-5D-5L og på sin vis VFQ-UI, at livskvaliteten falder desto værre synsfunktion man har. Medicinerådet vurderer overordnet, at udviklingen er plausibel. Samme udvikling blev ikke observeret i Brown et al. (2018), hvor kun



nytteværdierne for ingen lysperception adskilte sig markant fra de andre helbredsstilstande. Dette vurderer Medicinrådet ikke er klinisk plausibelt.

Medicinrådet hæfter sig ved, at der er stor usikkerhed forbundet med at måle helbredsrelateret livskvalitet. Bl.a. indeholder instrumentet EQ-5D-5L ikke domæner, som direkte inkluderer spørgsmål vedr. synsevne, hvorfor instrumentet kan være mindre følsomt overfor ændringer i synspåvirkning sammenlignet med VFQ-UI.

Samtidig bemærker Medicinrådet, at der kun foreligger to målinger for helbredsrelateret livskvalitet i ODAK-studiet hhv. ved baseline og ved sidste opfølgningstidspunkt (12 mdr. efter). Dette er konsekvent ift. opfølgningstilgang til det primære effektmål *andel der opnår at blive fri for infektion*. Medicinrådet vurderer dog, at flere målinger af livskvalitet under samt efter de 12 måneder, havde været informativt ift. at vurdere, om livskvaliteten for disse patienter havde stabiliseret sig, eller fortsat ændrede sig over tid.

Målingen af livskvalitet med VFQ-UI skalaen er ligeledes behæftet med væsentlig usikkerhed primært grundet, at det er raske mennesker, som vurderer livskvalitet og ikke patienter, der har erfaring med sygdommen. Rentz et al. (2014) tager udgangspunkt i helbredsstadier, som beskriver begrænsninger i at udføre dagligdagsaktiviteter grundet synsstab. Studiet undersøger dermed ikke, hvordan det er f.eks. at have en synscore BCVA \geq 20/40 eller at have intakt lysperception. Ansøgers anvendelse af 2/5 af forskellen mellem komplet bilateralt synstab og godt syn for at estimere nytteværdien for patienter med unilateralt synstab er desuden arbitrært defineret. Samtidig vurderer Medicinrådet, at sammenligneligheden mellem instrumentet EQ-5D-5L og VFQ-25 er begrænset. Medicinrådet vurderer dermed, at brugen af VFQ-25 er metodemæssigt problematisk og anvender derfor anden litteratur for at estimerer faldet i nytte.

5.2 Nytteværdier

Ansøger antager, at nytten afhænger af om AK-infektionen er aktiv og patientens synsfunktionsniveau efter at blive infektionsfri. Derfor opstiller ansøger helbredsstadie-specifikke nytteværdier.

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Beregningerne for nytteværdierne for helbredsstadierne "AK-infektion", "dårligt syn" og "meget dårligt syn" tager udgangspunkt i data fra ODAK-studiet. Nyttværdierne beregnes som et tab af nytte i forhold til at have et godt syn pba. ODAK-studiet, hvor nytteværdien for godt syn antages at følge den generelle danske populations nytteværdier.

I ODAK-studiet er der ingen patienter, som oplever komplet/væsentligt tab af synsfunktion som følge af AK-infektion. Studiedata kan derfor ikke bruges til at estimere nytteværdier for helbredsstadiet "intakt lysperception". I stedet har ansøger anvendt litteraturbaserede data baseret på VFQ-25 fra Rentz et al. (2014), som er gennemgået i afsnit 5.1.2. Ansøger har ligeledes muliggjort brugen af Brown et al. (2018) til at beregne faldet i nytte ved at have "intakt lysperception".



Ansøger antager ligeledes, at de forskellige helbredsstadier medfører en vis andel af patienter, som oplever enten 1) tåreflåd, lysfølsomhed og/eller smerte og 2) depression og/eller angst. Ansøger tilskriver et fald i nytte grundet disse tilstande hver cyklus indenfor hele modellens tidshorisont.

Ansøger inkluderer ligeledes et fald i nytte relateret til at få foretaget en operation og transplantationssvigt, som i begge tilfælde inkluderes som et umiddelbart fald i nytte lige efter operationen/transplantationssvigten er sket.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

For at beregne nytteværdierne AK-infektion, dårligt syn og meget dårligt syn anvender ansøger en *mixed-model repeated measures* (MMRM) analyse med data fra ODAK-studiet. Analysen er udelukkende baseret på patienter, som både havde livskvalitetsdata og data på synsfunktion. Regressionsmodellen anvendte EQ-5D-5L scoren som udfald og synsniveauerne, alder og køn som forklarende variable. I analyserne blev godt synsniveau anvendt som reference-niveau. Ansøger antager, at manglende data er missing at random, som ansøger antager er rimelig grundet det relativt få antal manglende besvarelser.

Den anvendte regressionsligning er følgende:

$$HRQoL = \alpha + \beta_{d\ddot{a}rligt\ syn} + \beta_{meget\ d\ddot{a}rligt\ syn} + \epsilon$$

α er interceptet (nytte for referencekategorien: godt syn) og ϵ er *residual error term*.

For at beregne faldet i nytte relateret til at miste synfunktionen tager ansøger udgangspunkt i de estimerede nytteværdier for helbredstilstandene 111111, 211111 og 555555 (se afsnit 5.1.2). Ansøger estimerer, at 2/5 af forskellen mellem nytteværdierne for 555555 og gennemsnittet af nytteværdierne for 211111 og 111111 afspejler tabet af nytte ved at miste synfunktionen.

Hvis Brown et al. (2018) anvendes til at estimere faldet i nytte ved "intakt lysperception" anvender ansøger forskellen mellem kohorte 6 (20/20-20/25) og kohorte 1 (ingen lysperception), som ansøger beregner til at være -0,15.

Dertil tilskriver ansøger et fald i nytte for hver helbredsstadie baseret på, hvor stor en andel der oplever angst og/eller depression, samt tåreflåd, lysfølsomhed og smerte. De estimerede andele er præsenteret i Tabel 5-5.

Tabel 5-5. Ansøgers estimerede andele af patienter, som oplever forskellige tilstande, afhængig af deres synsniveau

Helbredsstadie	Andel patienter med lacrimation, photophobia og smerte	Andel patienter med depression/angst
Godt syn	■	■
Dårligt syn	■	■



Helbredsstadie	Andel patienter med lacrimation, photophobia og smerte	Andel patienter med depression/angst
Meget dårligt syn	■	■
Intakt lysperception	■	■

Baseret på UK-Delphi Panel [9]

5.2.3 Resultater for nytteværdier

De anvendte nytteværdier er præsenteret i Tabel 5-7.

Tabel 5-6. Anvendte nytteværdier

	Nyttefald [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Nyttefald grundet synsfunktion ift. godt syn			
AK-infektion*	- 0,2828	EQ-5D-5L, DK	Dart et al. (2023)
Godt syn			
Dårligt syn	- 0,0773	EQ-5D-5L, DK	Dart et al. (2023)
Meget dårligt syn	- 0,1022	EQ-5D-5L, DK	
Intakt lysperception	- 0,2478	VFQ-UI, UK	Rentz et al. (2014)
Nyttefald grundet associerede tilstande, som tilskrives hver cyklus			
Godt syn	■		UK Delphi Panel (2023), Van Wilder et al. (2023) og Ara et al. (2011)
Dårligt syn	■		
Meget dårligt syn	■		
Intakt lysperception	■		
Nyttefald grundet hændelser			
Ved terapeutisk og optisk operation	-0,140		Antaget varighed: 121,75 dage NICE HST11
Graft failure	- 0,248		Antaget varighed: 141,70 dage Antages at være lig "Intakt lysperception"

* Beregnet ved at trække den gennemsnitsscoren for nytte i AK-stadiet: "0,7172" fra 1.



5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

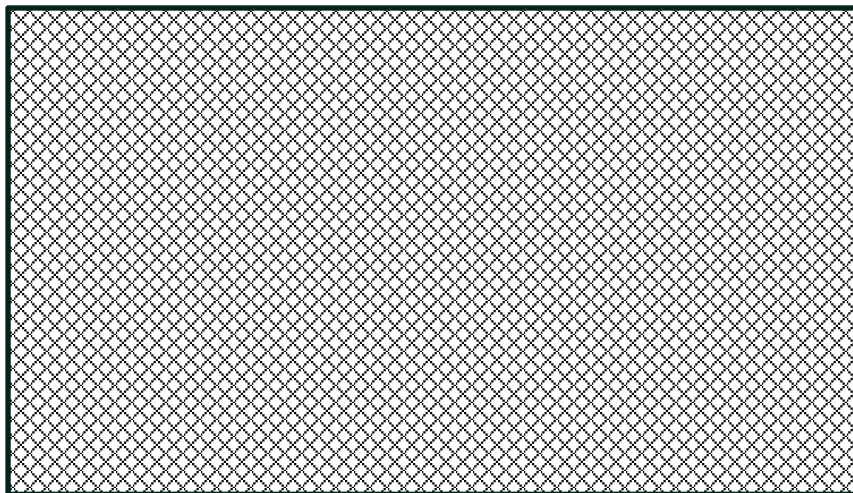
Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med operationer og transplantationssvigt.

Medicinrådet anvender faldet i nytte estimeret fra ODAK-studiet vedrørende helbredsstadierne godt syn, dårligt syn og meget dårligt syn. Medicinrådet vurderer dog, at nytteværdien for "intakt lysperception" fra Rentz et al. (2014) [13] er forbundet med væsentlig usikkerhed og ikke kan anses som retvisende. Samtidig vurderer Medicinrådet ikke at anvendelse af Brown et al. (2018) er retvisende, da forskellen bygger på helbredstilstanden "ingen lysperception". Alternativt kunne faldet i nytte have været estimeret ud fra helbredstilstanden, hvor intakt lysperception indgår, men da dette resulterer i et nyttetab som ville være lavere end tabet af nytte for "meget dårligt syn" vurderer Medicinrådet ikke, at denne forskel er klinisk plausibel.

Identificering af litteratur og fastsættelse af nytteværdien for "Intakt lysperception"

Medicinrådet har foretaget fokuserede søgninger for at identificere litteratur, som kan bidrage med konkrete estimater for nyttetab for patienter med unilateralt synstab, hvis muligt grundet unilateral hornhindsygdomme. Nedenfor gennemgås udvalgte studier, som illustrerer den tilgængelige evidens.

I Brown et al. (1999) estimeres helbredsrelateret livskvalitet ved hornhinderelaterede øjensygdomme ved hjælp af time trade-off (TTO)-metoden blandt patienter med synsproblemer [16]. Studiet viser, at tab af syn på begge øjne er forbundet med markant lavere TTO-nyttæværdier end tab af syn på ét øje. I Figur 5-3 vises, at tabet af nytte for monokulær blindhed er forbundet med begrænset nyttetab. Medicinrådet vurderer ikke, at dette fald i nytte er klinisk plausibelt, men har inkluderet beskrivelsen for at illustrere usikkerheden ved ansøgers estimat for manglende synsfunktion.



Figur 5-3. Resultaterne fra Brown et al. (1999)

I et systematisk review af Hvidberg et al. (2023) identificeres forskellige studier, som estimerer nytteværdier for en lang række kroniske sygdomme målt på EQ-5D-3L med danske præferencevægte [17]. Her finder forfatterne, at patienter som lever op til



diagnosekoden H54, som dækker over synsnedsettelse inklusiv blindhed, havde en nytteværdi på 0,760 (95 % CI: 0,621;0,824) baseret på 58 danske patienter med en gennemsnitsalder på 60,9 år. Hvis dette fratrækkes den generelle nytte for befolkningen mellem 50-69 på 0,818 jf. Medicinrådets metodevejledning giver dette et nytte tab på 0,058. Dermed ender tabet af nytte ved "intakt lysperception" med at være lavere end tabet af nytte for "meget dårligt syn", hvilket Medicinrådet vurderer er usandsynligt.

Hirneiss et al. (2006) undersøger omkostningseffektiviteten af foretagelsen af penetrerende keratoplastik på det ene øje blandt patienter med bilateralt dårligt syn grundet sygdomme i hornhinden [18]. Studiet er baseret på 60 deltagere med en gennemsnitsalder på 46,3 år, som alle havde dårligt syn på begge øjne før operationen defineret som snellen 20/160. Synsfunktionen blev målt før operationen og et år efter, hvor synsfunktionen blev forbedret til 20/46. Studiet anvender en konvertering af synsstyrke til nytteværdi, baseret på publicerede artikler fra Brown og kollegaer, hvoraf den nyeste var dateret 2001. Hirneiss et al. viste at patienter, som ikke opereres, har en nytteværdi der er -0,12 sammenlignet med patienter, som blev opereret.

I Wilder et al. (2019) er estimeret fald i nytte for en lang række kroniske sygdomme målt på EQ-5D [19]. Opgørelserne er publicerede informationer fra forskellige lande. Der er flere relevante opgørelser, som dog alle er behæftet med begrænset overførbare til dansk klinisk praksis. Der refereres således til koreanske studier, der viser, at tabet af livskvalitet ved stærkt nedsat syn på det dårligst seende øje resulterer i et tab af livskvalitet på -0,06 mens et andet asiatisk studie viste varierende påvirkning med unilateralt tab af syn medførte tab af livskvalitet rangerende fra -0,02 til -0,14 (i hhv. kinesiske og malaysiske populationer).

Anvendte nytteværdier

Ovenstående litteraturgennemgang illustrerer, at der i litteraturen findes mange forskellige estimater vedr. nytteværdi for unilateralt synstab, som varierer i størrelsesorden. Studierne har forskellige metoder og synsstyrke kategorier og er foretaget i forskellige patientpopulationer og lande, hvilket reducerer sammenligneligheden. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er ét konkret estimat vedr. nytteværdi for unilateralt synstab, som kan vurderes at være mere retvisende end de øvrige estimater.

Medicinrådet anvender nytteværdien for helbredsstadiet "intakt lysperception" på -0,12, som er arbitrært valgt men i henhold til klinisk plausibilitet.

Medicinrådet vurderer, at der ligeledes er stor usikkerhed ved at anvende denne nytteværdi. Det er dog Medicinrådets vurdering, at ansøgers markante fald i nytte ikke er retvisende, hvorfor Medicinrådet vurderer, at et lavere fald i nytte bør anvendes.

Medicinrådet bemærker ligeledes, at modellen anvender de givne nytteværdier, som er baseret på 12-måneders opfølgingsdata fra ODAK-studiet, uden at tage højde for, at tabet af livskvalitet muligvis vil mindskes over tid i takt med at patienterne gradvist vænner sig til et eventuelt synstab. Dermed er tab af nytte formentlig overestimeret samlet set i patienternes livsforløb.



Faldet af nytte associeret med forskellige tilstande

Medicinerådet vurderer ikke, at faldet i nytte relateret til associerede tilstande er klinisk plausibelt. Medicinerådet vurderer, at lysfølsomheden, smerten og tåredannelsen hos patienter med AK-infektion vil være opfanget af livskvalitetsmålingerne fra hhv. ODAK-studiet og tilsvarende for nytteværdien for "intakt lysperception", hvormed faldet i nytte dobbelttælles ved at inkludere et yderligere fald i nytte.

Medicinerådet vurderer ligeledes, at faldet i nytte associeret med øget forekomst af angst og depression vil kvalificere som dobbelttælling, da fald i nytte grundet angst/depression forbundet med AK, forventes opfanget i nytte målt ud fra EQ-5D-5L. Medicinerådet vurderer desuden, at hyppighed af fald i nytteværdi grundet angst/depression ved dårligere synsfunktion er overestimeret, da Medicinerådet vurderer, at langt størstedelen af patienter med AK-infektion efterfølgende vil have et normalt liv, selv hvis de mister synsfunktionen på det ene øje. Medicinerådet fjerner dermed nyttefaldet relateret til associerede tilstande.

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger tilskriver kun lægemiddeludgifter til interventionsarmen, da komparator er ingen medicinsk behandling. Ansøger har anvendt administrationshyppigheden for polihexanid fra ODAK-studiet, som beskrevet i afsnit 3.3.2.

Ansøger har antaget en behandlingstid på 101 dage for polihexanid, som er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid fra det observationelle studie af Franch et al. (2024) baseret på 11 italienske patienter, som er behandlet med polihexanid 0,8% for AK-infektion [20].

Ud fra doseringsregimet udregner ansøger, at 506 dråber benyttes til behandling med polihexanid fordelt over de 101 dage. Indholdet af de 17 pakninger indeholder 510 dråber, som dermed indeholder 4 øjendråber flere end det estimerede antal.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne. Dog anvender Medicinerådet den gennemsnitlige behandlingstid på 126 dage for polihexanid baseret på at polihexanid er ligestillet med tidligere dansk komparator, for hvilken den gennemsnitlige behandlingstid er 126 dage. Medicinerådet bemærker, at der i det observationelle studie, som virkningen anvender, indgår meget få patienter hvilket betyder, at det er et usikkert estimat. Hvis behandlingstiden antages at være



126 dage, skal 21 pakninger anvendes, som indeholder 630 øjendråber, som er 24 flere end behovet.

For at undersøge betydningen af hvilken behandlingstid der antages, anvendes estimatet fra Franch et al. (2024) i en følsomhedsanalyse.

Virksomheden har efter Medicinrådet har udarbejdet vurderingsrapporten indsendt en alternativ pris aftale. Medicinrådet anvender den alternative pris aftale for polihexanid fremfor AIP. Den alternative pris aftale er beskrevet yderligere nedenfor.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2 Omkostninger til operationer

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til patienter, som får foretaget en terapeutisk og/eller optisk operation. Disse omkostninger inkluderer omkostninger til operationen, en konsultation inden operationen, adjuverende systemisk behandling, systemisk immunsupprimerende behandling og til håndtering af komplikationer efter terapeutiske operationer.

Ansøger tilskriver omkostninger til en konsultation inden operationen på 2.913 DKK (DRG2025: 02SP01). De forskellige fordelinger af operationer og tilhørende DRG-takster er præsenteret i Tabel 6-1, som alle er baseret på DRG-takster for 2025.



Tabel 6-1. De anvendte DRG-takster til estimerer omkostningerne ifm. terapeutiske og optiske operationer

Omkostning	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Fordeling	Kilde
Konsultation inden undersøgelsen	02SP01	2.913 DKK	100 %	Antagelse
Terapeutiske operationer				
Hornhindetransplantation	02MP01	25.349 DKK	60,40%	
Enucleation	02MP16	3.044 DKK	2,60%	
Deep lamellar keratoplasty	02MP05	22.280 DKK	16,90%	UK-Delphi Panel (2023)
Evisceration	02MP06	11.713 DKK	4,20%	
Andre	02MP18	2.096 DKK	15,90%	
Optiske operationer				
Alle typer	02MP18	2.096 DKK	100 %	UK-Delphi Panel

Ansøger inkluderer omkostninger til de patienter, som oplever komplikationer i forbindelse med terapeutiske operationer. Ansøger estimerer, at den gennemsnitlige patient tilskrives 8.822 DKK i omkostninger baseret på de komplikationer, fordelingen af komplikationerne hos patienterne og DRG-taksterne præsenteret i Tabel 6-2.

Tabel 6-2. Ansøgers antagelser vedrørende komplikationer ifm. terapeutiske operationer

Komplikation	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Fordeling
Glaucoma	02MP14	9.461 DKK	42,6 %
Scleritis	02SP01	25.349 DKK	11,2 %
Corneal melt	02SP01	25.349 DKK	5,9 %
Neurotrophic keratopathy	02MP18	2.096 DKK	4,7 %



Komplikation	DRG-gruppe	Enhedsomkostning	Fordeling
Perforation, wound leak	02MP18	2.096 DKK	1,5 %
Re suturing	02MP18	2.096 DKK	1,8 %
Corneal vascularization	02MP18	2.096 DKK	12,0 %
Optic atrophy	02MP18	2.096 DKK	1,8 %

Ansøger antager, at hver patient i gennemsnit får 1,2 terapeutiske operationer, hvor hver operation tilskrives omkostninger som et vægtet gennemsnit af omkostningerne i Tabel 6-1 og Tabel 6-2.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til operationer

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedrørende typen af terapeutiske operationer, DRG-taksterne for operationerne samt anvendelsen af en konsultation inden operationen.

Samtidig anvender Medicinerådet DRG-taksten for optiske operationer. Typen af optiske operationer er uden betydning, da alle har samme DRG-takst.

I dansk klinisk praksis behandles patienter ikke med adjuverende systemisk behandling eller med systemisk immunsupprimerende behandling efter hornhindetransplantation. Derfor har Medicinerådet ekskluderet omkostninger til denne udgift. Ansøgers antagelser vedrørende adjuverende systemisk behandling og systemisk immunsupprimerende behandling kan læses i ansøgers ansøgning.

Medicinerådet vurderer ligeledes, at mange af de tilskrevne komplikationer relateret til terapeutiske operationer ikke er retvisende for dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at omkring 10 % får glaucoma, mens skleritis normalt ikke ses i dansk klinisk praksis. Vaskularisering af hornhinden vil ikke lede til yderligere behandling, og optikus atrofi ligeledes i dansk klinisk praksis. Medicinerådet ekskluderer derfor omkostninger til disse komplikationer. Derudover anvender Medicinerådet ansøgers estimater.

6.2.1 Transplantationssvigt

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til de operationer, som man får foretaget ifm. transplantationssvigt, fremgår af Tabel 6-3. Disse tilskrives som en engangsudgift i tilfælde af transplantationssvigt.

Tabel 6-3. Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til transplantationssvigt

Procedure	Andel	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Endothelial keratoplasty	24,41 %	02MP18	23.691 DKK



Procedure	Andel	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Enucleation	5,25 %	02MP18	2.096 DKK
Evisceration	5,38 %	02MP18	2.096 DKK
Ingen behandling	64,96 %	-	-

Medicinrådets vurdering af omkostninger til transplantationssvigt

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til transplantationssvigt.

6.3 Hospitalsomkostninger

6.3.1 Sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. sygdomshåndtering fremgår af Tabel 6-5, mens de tilhørende anvendte DRG-takster fremgår af

Tabel 6-4. Ansøger tilskriver omkostninger til sygdomshåndtering henover hele livsperioden.

Tabel 6-4. DRG-taksterne tilhørende de forskellige ressourcer

Ressource	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Øjenlæge	02PR01	3.201,00
Besøg hos psykiater	Psykiatritakst	2.168,00
Sygeplejerskebesøg	02PR02	1.501,00
Måling af intraokulært tryk	02PR02	1.501,00
Afskrabning af øjets overflade	02PR01	3.201,00
Oftalmoskopi	02PR02	1.501,00
Synsrehabilitering ved nedsat syn	02PR02	1.501,00
Synshjælpemidler – forstørrelsesglas	02PR02	1.501,00
In vivo konfokal mikroskopi	02PR02	1.501,00
Synshjælpemidler – kontaktlinseklínik	02PR02	1.501,00



Table 6-5. Ansøgers antagelser om forbruget af årlige sundhedsydelser fordelt på helbredsstadier samt, hvordan patienterne er blevet kureret for AK-infektionen

Ressource	AK-infektion	AK-infektion kureret gennem medicinsk behandling			AK-infektion kureret gennem operation			Intakt lysperception
		Godt syn	Dårligt syn	Meget dårligt syn	Godt syn	Dårligt syn	Meget dårligt syn	
Øjnlæge	16,5	3,3	6,6	8,0	7,8	9,7	9,7	4,5
Besøg hos psykiater	0,1	0,0	0,2	0,4	0,0	0,4	0,4	0,4
Sygeplejerskebesøg	1,7	0,6	2,5	1,2	1,2	1,9	1,7	1,0
Måling af intraokulært tryk	12,8	3,3	6,3	7,7	8,0	9,8	9,9	4,8
Afskrabning af øjets overflade	1,2	0,1	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1
Oftalmoskopi	5,6	1,8	3,6	4,6	2,6	3,2	4,2	2,0
Synsrehabilitering ved nedsat syn	0,2	0,0	0,4	1,3	0,0	0,4	0,6	0,2
Synshjælpemidler – forstørrelsesglas	0,1	0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,1	0,0
In vivo konfokal mikroskopi	0,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Synshjælpemidler – kontaktlinseklínik	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,0



Medicinrådets vurdering af sygdomshåndtering

Medicinrådet vurderer, at hvor langt tid patienterne tilskrives omkostninger til sygdomshåndtering er urealistisk ift. dansk klinisk praksis. Derfor tilskrives Medicinrådet kun omkostninger til sundhedsydelse indtil 5 år efter, at patienterne enten er medicinsk eller terapeutisk opereret.

Medicinrådet vurderer, at det overordnet er meningsfuldt at opdele forbruget af sundhedsydelser alt efter, hvordan AK-infektionen blev kureret. Dog ekskluderer Medicinrådet flere af omkostningerne relateret til sygeplejerskebesøg, måling af intraokulært tryk og oftalmoskopi, da disse er en del af den rutinemæssige opfølgning der foretages af øjenlægen, og dermed er inkluderet i denne enhedsomkostning. Dertil vurderer Medicinrådet ikke, at afskrabning af øjet og besøg hos psykiater er en del af den rutinemæssige besøg ifm. AK-infektion i dansk klinisk praksis, hvorfor disse ekskluderes fra analysen. Dertil vurderer Medicinrådet, at in vivo konfokal mikroskopi foretages ifm. besøget hos øjenlægen, hvorfor dette ligeledes ekskluderes fra analysen.

Omkostningerne relateret til synshjælpemidler, og kontaktlinsekliner ekskluderes ligeledes, da disse omkostninger har mindre betydning for den sundhedsøkonomiske analyse og dertil betales udenfor regionerne.

De anvendte forbrug af sundhedsydelser er dermed kun forbrug hos øjenlægen og synsrehabilitering, hvor Medicinrådets antagelser fremgår af Tabel 6-6. Medicinrådet anvender DRG-taksterne, som ansøger har anvendt.

Tabel 6-6. Det antagede årlige forbrug af sundhedsydelser i Medicinrådets hovedanalyse fordelt på helbredsstadier samt, hvordan patienterne er blevet kureret for AK-infektionen

Helbredsstadie		Øjenlæge	Synsrehabilitering ved nedsat syn
AK-infektion		16,5	0,2
Medicinsk kureret	Godt syn	1	0
	Dårligt syn	1	0,4
	Meget dårligt syn	2	1,3
Terapeutisk kureret	Godt syn	6	0
	Dårligt syn	6	0,4
	Meget dårligt syn	6	1,3
Intakt lysperception		1	0,2



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 7-1.

Tabel 7-1. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Omkostninger til patienttid og øvrig medicinering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 2.2
Definition af helbredsstadiet "Loss of eye functioning"	Inkluderet	Ændret til intakt lysperception	Afsnit 2.4
Andel af ikke-medicinsk kurerede patienter, som får foretaget en terapeutisk operation indenfor et år.	40,4 %	100 %	Afsnit 4.1.4
Ændring af effekten ved optiske operation	50 %: Forbedret syn 27 %: Samme syn 16 %: Dårligere syn 7 %: Intakt lysperception	49 %: Forbedret syn 49 %: Samme syn 1,5 %: Dårligere syn 0,5 %: Intakt lysperception	Afsnit 4.1.5
Ændring af synsfunktion efter transplantationssvigt	8 %: Godt syn 3 %: Dårligt syn 9 %: Meget dårlig syn 80 %: Intakt lysperception	20 %: Godt syn 20 %: Dårligt syn 20 %: Meget dårlig syn 40 %: Intakt lysperception	Afsnit 4.1.5
Andel, som oplever tilbagefald	Se Tabel 4-3	Kun risiko i et år: Polihexanid: 3 % Ingen medicinsk behandling: 11 % Operation: 4,5 %	Afsnit 4.1.5



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fald i nytte ved "intakt lysperception"	NA	- 0,12	Afsnit 5.2.4
Fald i nytte grundet associerede tilstande	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 5.2.4
Behandlingslængde polihexanid, dage	101	126	Afsnit 6.1
Omkostninger til adjuverende systemisk behandling og systemisk immunsupprimerende behandling	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.2
Omkostninger til komplikationer	Se Tabel 6-2	Ændret	Afsnit 6.2
Omkostninger til sundhedsydelse	Se Tabel 6-5	Ændret	Afsnit 6.3
Ændring af tidshorisont for sundhedsydelse	Resten af levetiden	5 år	Afsnit 6.3



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddeludgifter relateret til behandling med polihexanid. QALY-gevinsten er drevet af forskelle i patienternes opnåede synsfunktion, som varierer afhængig af, om patienten kureres medicinsk eller gennem operationer. Særligt livskvaliteten relateret til stadiet "intakt lysperception" har stor betydning for resultaterne.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 1,1 QALY, mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2,0 mio. DKK, mens ICER er ca. 1,8 mio. DKK pr. QALY.

Tabel 8-1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Polihexanid	Ingen medicinsk behandling	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	0	[redacted]
Terapeutiske operationer	0	0	0
Optiske operationer	4.660	25.701	-21.041
Transplantationssvigt	319	531	-212
Sygdomshåndtering	357	1.825	-1.468
Totale omkostninger	[redacted]	114.541	[redacted]
Totale leveår	23,0	23,0	0,0
Totale QALYs	18,36	17,23	1,1

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	-
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	AIP: 1.788.869 DKK SAIP: [redacted] DKK



8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er følsomme overfor ændringer i flere af parametrene og i høj grad overfor ændringer i andelen, som bliver kureret uden medicinsk behandling og behandlingslængden for polihexanid. Dette ses, ved at ICER'en falder, når disse parametre ændres. Resultatet er relativt robust overfor ændringer i effekten af terapeutiske operationer og nytteværdien for lysperception.

Tablet 8-2. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		1,13	■	■
Andel patienter, som bliver kureret uden medicinsk behandling og operation	Ændres fra 0 % til 100 %	1,45	■	■
Behandlingslængde polihexanid	Ændres fra 126 til 101 dage	1,13	■	■
Effekten af terapeutisk operation (dette inkluderer ikke, operationer hvor øjet eller øjets indhold fjernes)	10 %-point rykkes fra godt syn til intakt lysperception	1,02	■	■
	10 %-point rykkes fra intakt lysperception til godt syn	1,23	■	■
Nytteværdien for intakt lysperception	Ændres fra ca. - 0,12 til 0,10	1,02	■	■
■	■	■	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse blandt andet vedr. effekten af terapeutiske operationer og nytteværdierne. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af polihexanid og ingen medicinsk behandling til behandling af akanthamøbe keratitis.



9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 9-1 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analyser. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 9-1. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analysen

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Datagrundlaget for operationer Se Afsnit 2.3	Datagrundlaget for transplantationer er i baseret på patienter, som har fået tilbudt medicinsk behandling. Samtidig er en del af effekten baseret på kilden UK-Delphi Panel (2023), som er behæftet med væsentlig usikkerhed.	Medicinerådet har svært ved at vurdere, hvordan denne usikkerhed påvirker resultaterne.
Betydningen for helbredsrelateret livskvalitet af synstap på ét øje. Se Afsnit 5.2.4	Litteratur på området indikerer overordnet, at faldet i nytte relateret til at miste synsfunktionen på det ene øje er begrænset, såfremt det gode øje stadigvæk har en god synsfunktion. Dette er i modstrid med ansøgers antagelse vedrørende nyttetabet for "intakt lysperception".	Medicinerådet har ikke kunne teste betydningen af denne usikkerhed, da alle estimerer er forbundet med væsentlig usikkerhed. Medicinerådet har ændret nytteværdien for stadiet "intakt lysperception" i en følsomhedsanalyse, som ikke har afgørende betydning for resultaterne.
Behandlingslængden for polihexanid. Se Afsnit 6.1	Behandlingslængden for polihexanid har stor betydning for, hvor mange omkostninger polihexanid skal tilskrives.	I en følsomhedsanalyse har Medicinerådet testet hvis data fra et observationelt studie, med kortere behandlingslængde, anvendes i stedet for behandlingslængden fra ODAK-studiet. Resultaterne er følsomme overfor ændringer i behandlingslængde.



10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 12 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med polihexanid. Estimatet er baseret på Nielsen et al. (2020), som ud fra danske registerdata så, at 12 patienter var diagnosticeret med akanthamøbe keratitis i 2018 fra Aarhus Universitetshospital.

Ansøger antager 100 % markedsoptag i tilfælde af, at polihexanid anbefales.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 35 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med polihexanid til den pågældende indikation (se afsnit 1).

Tablet 10-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Polihexanid	35	35	35	35	35
Ingen medicinsk behandling	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Polihexanid	0	0	0	0	0
Ingen medicinsk behandling	35	35	35	35	35

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

Patientantallet er korrigeret til 35 patienter om året.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af polihexanid resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 10-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 69,2 mio. DKK i år 5.



Tabel 10-2. Medicinrådets analyse af budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
Total ved ikke-anbefaling	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



11. Referencer

1. Nielsen SE, Ivarsen A, Hjortdal J. Increasing incidence of Acanthamoeba keratitis in a large tertiary ophthalmology department from year 1994 to 2018. *Acta Ophthalmologica*. 2020;98(5):445–8.
2. Papa V, Bodicoat DH, Duarte AA, Dart JKG, De Francesco M. The Natural History of Acanthamoeba Keratitis: A Systematic Literature Review. *Ophthalmol Ther*. 2025;14(7):1369–83.
3. akantior-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Achantamøbeinfektion - Lægehåndbogen på sundhed.dk [internet]. [citeret 23. april 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/protozoer-og-ormer/achantamoebeinfektion/>
5. Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. The Impact of Topical Corticosteroid Use before Diagnosis on the Outcome of Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1383–8.
6. akantior-epar-product-information_da.pdf [internet]. [citeret 23. april 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/akantior-epar-product-information_da.pdf
7. Dart JKG, Papa V, Rama P, Knutsson KA, Ahmad S, Hau S, et al. The Orphan Drug for *Acanthamoeba* Keratitis (ODAK) Trial. *Ophthalmology*. 2024;131(3):277–87.
8. Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. Acanthamoeba keratitis therapy: time to cure and visual outcome analysis for different anti-amoebic therapies in 227 cases. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(4):575–81.
9. Avanzanite. Technical report: Results from two-round DELPHI panel on acanthamoeba keratitis in the United Kingdom. 2023.
10. Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. Therapeutic and Optical Keratoplasty in the Management of Acanthamoeba Keratitis. *Ophthalmology*. 2015;122(1):17–24.
11. Bagga B, Sharma S, Gour RPS, Mohamed A, Joseph J, M Rathi V, et al. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of Acanthamoeba keratitis. *Eye*. 2021;35(5):1326–33.
12. Veugen JMJ, Dunker SL, Wolffs PFG, Savelkoul PHM, Winkens B, Van Den Biggelaar FJHM, et al. Corneal Transplantation for Infectious Keratitis: A Prospective Dutch Registry Study. *Cornea*. 2023;42(11):1414–21.
13. Rentz AM, Kowalski JW, Walt JG, Hays RD, Brazier JE, Yu R, et al. Development of a Preference-Based Index from the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(3):310–8.



14. Brown GC, Brown MM, Stein JD, Smiddy WE, Ophthalmic Utility Research Study Group. Vision-Related Quality of Life Associated with Unilateral and Bilateral Ocular Conditions. *Ophthalmology*. 2018;125(7):965–71.
15. Brown GC, Brown MM, Stein JD, Smiddy WE, Brown GC, Brown MM, et al. Vision-Related Quality of Life Associated with Unilateral and Bilateral Ocular Conditions. *Ophthalmology*. 2018;125(7):965–71.
16. Brown GC. Vision and quality-of-life. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1999;97:473–511.
17. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. *MDM Policy & Practice*. 2023;8(1):23814683231159023.
18. Hirneiss C, Neubauer AS, Niedermeier A, Messmer EM, Ulbig M, Kampik A. Cost Utility for Penetrating Keratoplasty in Patients with Poor Binocular Vision. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2176–80.
19. Van Wilder L, Rammant E, Clays E, Devleeschauwer B, Pauwels N, De Smedt D. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual Life Res*. 2019;28(12):3153–61.
20. Franch A, Knutsson KA, Pedrotti E, Fasolo A, Bertuzzi F, Birattari F, et al. Treatment of *Acanthamoeba* keratitis with high dose PHMB (0.08%) monotherapy in clinical practice: A case series. *European Journal of Ophthalmology*. 2025;35(4):1235–41.
21. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TRG, et al. Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of *Acanthamoeba* Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;145(1):130–5.
22. Randag AC, Van Rooij J, Van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, et al. The rising incidence of *Acanthamoeba* keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. Oldenburg CE, red. *PLoS ONE*. 2019;14(9):e0222092.
23. Seal D, Hay J, Kirkness C, Morrell A, Booth A, Tullo A, et al. Successful medical therapy of *Acanthamoeba* keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye*. 1996;10(4):413–21.
24. Arnaiz-Camacho A, Goterris Bonet L, Bisbe Lopez L, Martín Nalda S, Puig Galy J, García-Hidalgo S, et al. *Acanthamoeba* keratitis in the last decade. What have we learned? *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2025;100(1):28–36.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

Forperson

Torben Lykke Sørensen
Professor, overlæge, dr. med.

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Chris Bath Søndergaard
Afdelingslæge, klinisk lektor

Region Nordjylland

Anders Ivarsen
Overlæge

Region Midtjylland

Jesper Pindbo Vestergaard
Overlæge

Region Syddanmark

Javad Hajari
Ledende overlæge

Region Hovedstaden

Philip Hojrizi
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Mette Marie Hougaard Christensen
Cheflæge, klinisk lektor

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Louise Kjærgaard Bystrup
Udviklingsansvarlig sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Michael Davidsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Marijke Vittrup
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Toke Bek, tidligere forperson

Udpeget af

Lægevidenskabelige Selskaber



13. Versionslog

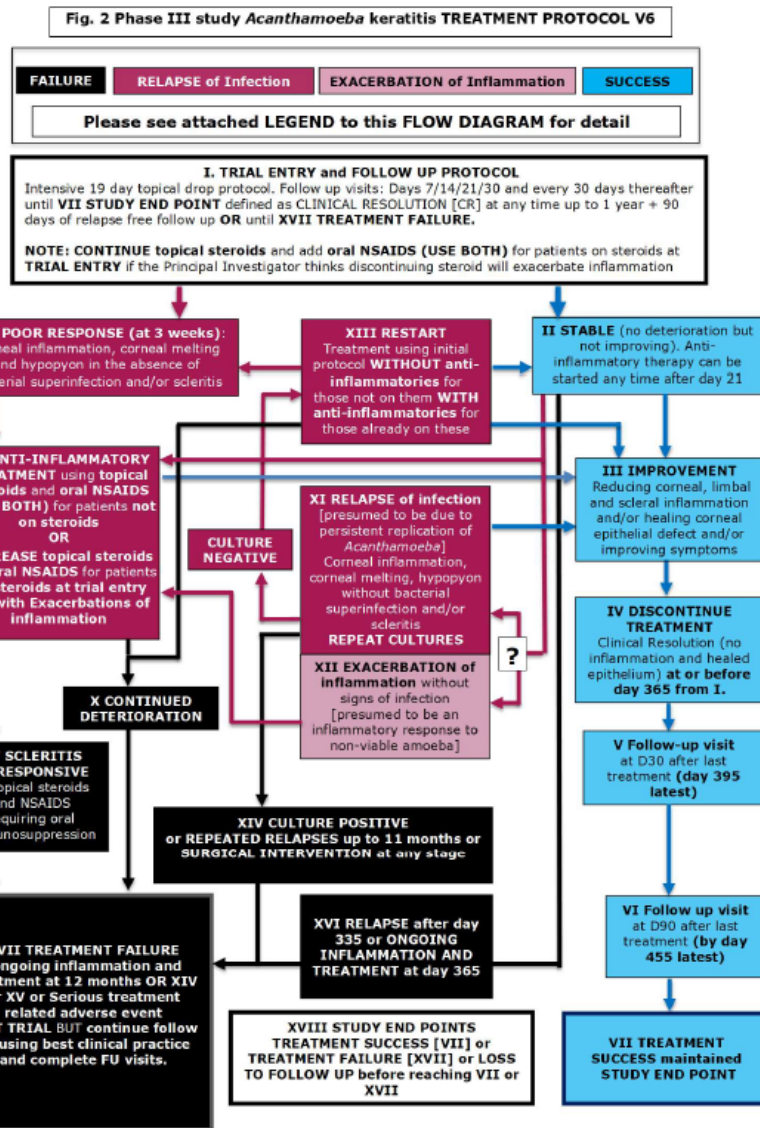
Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet.



14. Bilag

14.1.1 Synsstyrkeopgørelser

Decimalvisus	logMAR visus	ETDRS visus	Snellen (metric)	Snellen
2,0	-0,3	100	6/3	20/10
1,6	-0,2	95	6/3.75	20/12,5
1,25	-0,1	90	6/5	20/16
1,0	0,0	85	6/6	20/20
0,8	0,1	80	6/7.5	20/25
0,63	0,2	75	6/10	20/32
0,5	0,3	70	6/12	20/40
0,4	0,4	65	6/15	20/50
0,32	0,5	60	6/20	20/63
0,25	0,6	55	6/24	20/80
0,2	0,7	50	6/30	20/100
0,16	0,8	45	6/38	20/125
0,125	0,9	40	6/48	20/160
0,1	1,0	35	6/60	20/200
0,08	1,1	30	6/76	
0,063	1,2	25	6/96	
0,050	1,3	20	6/	
0,040	1,4	15	6/152	
0,031	1,5	10	6/192	



Figur 14-1. Oversigt ODAK-studiet

14.2 Sammenligning med klorhexidin + propamidin.

14.2.1 Litteratursøgning

Virksomheden har foretaget en systematisk litteratursøgning for at identificere kliniske studier, som kunne anvendes til at belyse effekten af komparator (klorhexidin evt. i kombination med propamidin), i forhold til polihexanid. Litteratursøgningen identificerede to kliniske studier, hvoraf det ene var ODAK studiet [7]. Det andet studie af Lim et al. (2008) blev ikke anvendt [21], da effekttopgørelsen blev foretaget efter to ugers behandling, hvilket ansøger vurderede, ikke er tilstrækkelig opfølgningstid for AK. Dermed er der ikke identificeret kliniske studier, som rapporterer effekten af klorhexidin i kombination med propamidin til patienter med AK.



Ansøger har derfor også søgt efter retrospektive studier i deres litteratursøgning og har identificeret Papa et al. (2020) studiet [8], som ansøger vurderer, er det studie der bedst kan beskrive effekten af klorhexidin + propamidin. Papa et al. studier er sponsoreret af SIFI AS., som led i den kliniske udvikling af polihexanid. Ansøger anvender desuden supplerende information fra to respektive studier, Randag et al. [22] og Robaei et al. [5]. Medicinrådet anvender ikke Robaei et al, da det er uklart i hvor høj grad patientgruppen overlapper med patienterne i Papa et al. Studiet. I Randag et al. modtager ca. 85 % af patienterne klorhexidin i kombination med propamidin men effekttopgørelsen en komposit-opgørelse af behandlingssvigt, som adskiller sig fra ODAK-studiet, og ikke anvendes i Dansk klinisk praksis.

Ansøger har redegjort for, at øvrige retrospektive studier identificeret i litteratursøgningen er ekskluderet, da opgørelserne af *medical cure* sker efter kortere tids behandling end, det er tilfældet i ODAK-studiet. Medicinrådet anser ikke dette som en relevant eksklusionsgrund og har derfor gennemgået de pågældende studier. Medicinrådet vurderer at flertallet af studierne kan ekskluderes, da de ikke undersøger effekten af klorhexidin. De øvrige studier, der undersøger effekten af klorhexidin + propamidin, er små retrospektive studier, der deskriptivt gennemgår behandlingsresultatet. Derfor anvendes disse studier ikke i resultatgennemgangen [23,24].

Medicinrådet er ikke enig med ansøger i, at Lim et al. kan ekskluderes, blot fordi effekttopgørelsen for "bedring af infektion" opgøres efter to uger. Medicinrådet noterer sig, at det blot er det primære endemål, der opgøres efter to uger, mens patientpopulationen følges væsentligt længere for de resterende effektmål.

Papa et al. (2020)

Papa et al. (2020) [7] er en retrospektiv opgørelse af effekten af forskellige antiampicilliske behandlinger (AAT) for patienter med AK:

0,02 % PHMB monoterapi (n=50)

0,02 % PHMB + diamidin (n=114)

Diamidin monoterapi (n=25)

Andre antiampicilliske behandlinger (AAT), inkluderede de følgende:

- 0,02 % klorhexidin + Diamidin(n=21)¹
- 0,02 % Klorhexidin monoterapi (n=14)
- PHMB + klorhexidin +/- diamidine (n=3)

Studiet er sponsoreret af SIFI AS og opgørelsen er foretaget på to kliniske centre i hhv. Italien og England, for patienter behandlet i perioden 1991-2012. Patienter med en AK diagnose samt tilgængelig journal blev inkluderet i analysen. Patienterne kunne være

¹ Diamidin + klorhexidin er den behandlingsarm, som er relevant ift. at beskrive nuværende dansk standardbehandling.



diagnosticeret ved konfokal mikroskopi, histopatologisk, ved positiv kultur dyrkning af amøben eller have en klinisk diagnose (dvs. ingen af de øvrige diagnostiske kriterier opfyldt men relevante kliniske fund og effekt af anti-amøbisk behandling). Patienterne måtte ikke have samtidig keratitis forårsaget af svampe eller vira.

Skift af behandling var tilladt undervejs i studie. Den primære analyse grupperede patienterne i forhold til den første anti-amøbiske behandling, patienten modtog. En alternativ analyse blev foretaget, grupperet ift. en given behandlingstype, *hvis* patienten udelukkende havde modtaget alle lægemidlerne i den givne kategori (dvs. uden tillæg af andre medikamenter). Det er oplyst, at kategoriseringen var uafhængig af, hvor langt tid behandlingen varede.

Det primære effektmål i studiet er "Medicinsk resolution" inden for 12 måneder, dvs. helbredelse uden behov for kirurgi. Helbredelse er defineret som intakt hornhindeepitel, hvor der samtidig ikke er nogen kliniske tegn på inflammation, 30 dage efter endt behandling. Dertil er det opgjort, hvor mange patienter der har opnået medicinsk helbredelse ved kirurgi.

Der er flere effektopgørelser baseret på patienternes synsstyrke blandt andet hvor mange patienter, som ender med "dårligt synsstyrke". Dette er defineret som en endelig synsstyrke $\leq 6/24$ (dvs. $\geq 0,6$ logMAR) og/eller behov for kirurgisk indgreb. Desuden er der opgjort hvor mange patienter, som oplevede et alvorligt synstab, defineret som synsstyrke under $\leq 3/60$ (dvs. $1,0$ logMAR) eller havde ingen lysopfattelse eller var blevet opereret, for at fjerne øjet.

Lim et al.

Lim et al [21] er et dobbeltblindet, randomiseret studie, som sammenligner effekt og sikkerhed af 0,02 % PHMB med 0,02 % klorhexidin til behandling af patienter med AK. Studiet er udført på ét hospital i England. Patienterne er diagnosticeret ved dyrkning af AK eller ved klinisk vurdering.

Patienterne blev randomiseret til hhv. PHMB (n=23) og klorhexidin (n=28). Begge behandlinger blev administreret hver time døgnet rundt, i de første 2 dage. Herefter blev behandlingen reduceret til hver time, i dagtimerne i fem dage efterfulgt af behandling fire gange om dagen. Behandling blev fortsat indtil det blev vurderet, at infektionen var eradikeret.

Det primære effektmål var behandlingssvigt, som er defineret som at der ikke opnås en favorable klinisk respons indenfor de første to ugers behandling. Øvrige effektmål inkluderede synsstyrke ved endt monitorering og sværhedsgrad af ardannelse på hornhinden samt hvor mange patienter, der fik en hornhindetransplantation.

14.2.2 Analysetilgang

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af polihexanid med klorhexidin +/- diamidine ved en uforankret indirekte analyse. Ansøger tager højde for forskelle i prognostiske faktorer mellem studierne ved at anvende *propensity score matching* med overlap vægte. Baseret på ekspert-input er der identificeret 6 relevante faktorer: alder, køn, AK-stadie, tidligere brug af kortikosteroider samt antivirale lægemidler og tid til



opstart af behandling. Dog var det kun muligt at korrigere for antal patienter med stadie 3, da der ikke var oplysninger om AK-stadie 1 og 2 i Papa et al. (2020) studiet.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet er ikke enige med ansøgers valg af analysemetode vedr. sammenligningen med klorhexidin og propamidin.

Der er kun 21 patienter, som modtager klorhexidin i kombination med en diamidin i AAT-gruppen fra Papa et al. studiet. Ansøger har derfor leveret en direkte analyse baseret på en blandet komparator gruppe, hvor patienterne modtager klorhexidin monoterapi eller modtager klorhexidin i kombination med en diamidin. Klorhexidin monoterapi forventes inferiørt ift. klorhexidin i kombination med en diamidin.

Medicinrådet noterer sig, at en sammenligning baseret på et retrospektivt studie, vil være behæftet med væsentlig usikkerhed bl.a. grundet manglende randomisering og justering for effektmodificerende variable. Medicinrådet vurderer i denne sammenhæng, at Papa et al. (2020) er for sparsomt beskrevet til, at det kan vurderes om behandlingsregimet for komparator er sammenligneligt med dansk klinisk praksis. Der er ligeledes ikke tilstrækkeligt med informationer om baselinekarakteristika fra Papa et al. (2020) studiet til at vurdere, om der er forskelle i prognostiske eller effektmodificerende variable. Dertil er der ca. 53 % af patienterne, som skifter behandling, og det er dermed ikke klart, hvilket lægemiddel resulterer i en given behandlingseffekt.

Medicinrådet har overvejet om det var muligt at foretage en indirekte analyse med fælles komparator, da komparator i ODAK-studiet er 0,02 % PHMB + propamidin og der i Papa et al. (2020) studiet, er en gruppe, der modtager 0,02 % PHMB + diamidin. Ansøger argumenterer for, at disse behandlingsarme ikke kan vurderes som værende sammenlignelige, da komparator i ODAK-studiet er fremstillet efter GMP-standarder og gives med et stringent defineret administrationsregime. Komparator i Papa et al. (2020) studiet er magistrelt fremstillet, og administrationsregimet er ikke fyldestgørende beskrevet. Medicinrådet vurderer, at de ovenstående problemstillinger ved Papa et al. studiet er så tungtvejende, at en indirekte analyse ved fælles komparator ikke er relevant for vurderingen.

Medicinrådet konkluderer, at en komparative analyse, som beror sig på Papa et al. (2020) studiet, ikke er anvendeligt som beslutningsgrundlag. Medicinrådet har ikke identificeret anden data vedr. klorhexidin i kombination med propamidin, som muliggør en komparativ analyse med polihexanid. Derfor vil Medicinrådet vurdering basere sig på en naiv sammenligning af polihexanid og klorhexidin + propamidin baseret på ODAK-studiet samt erfaring fra dansk klinisk praksis.



14.2.3 Population

	ODAK [7]		Papa et al. (2020) [8]
	Polihexanid + placebo (N=66)	0,02 % PHMB + 0,1 % propamidin (N=61)	AAT (inkl. klorhexidin +/- propamidin) (N=35)
Gennemsnitsalder, år (SD)	35,2 (13,2)	38,3 (14,4)	36,2 (13,8)
Køn			
Kvinder N, (%)	39 (59,1)	35 (57,4)	16 (45,7)
Mænd N, (%)	27 (40,9)	26 (42,6)	19 (54,3)
Median tid til behandling, dage (Interval)	19,0 (1,0, 177,0)	20	30,0 (0,0, 233,0)
AK-stadie 3			
Patienter med AK-stadie 1 N, (%)	14 (21,2)	8 (13,1)	NA
Patienter med AK-stadie 2 N, (%)	41 (62,1)	46 (75,4)	NA
Patienter med AK-stadie 3 N, (%)	11 (16,7)	7 (11,5)	10 (33,3)
Synsstyrke, baseline*			
>6/6, N, (%) (dvs. logMAR <0,0)	59 (96,7)	49 (92,5)	NA
< 6/6-6/12), N, (%) (dvs. logMAR 0,0-0,3)	1 (1,6)	3 (5,7)	NA
6/15-6/30, N, (%) (dvs. logMAR 0,4-0,7)	1 (1,6)	1 (1,9)	NA
Ukendt synsstyrke, N	8	5	NA
Patienter med tidligere brug af kortikosteroider N, (%)	31 (47,0)	20 (32,8)	14 (40,0)
Patienter med tidligere brug af antivirale midler N, (%)	18 (27,3)	19 (31,1)	19 (54,3)



Medicinrådets vurdering af population

Der er flere væsentlige forskelle mellem ODAK-studiet og Papa et al. (2020) studiet. Mest betydende er, at forskellen i tid fra opstart af symptomer til patienten modtager antiamebisk behandling. I Papa et al. (2020) studiet var median tid til opstart af behandling 30 dage, mens denne i ODAK-studiet var 19 dage. I Papa et al. (2020) studiet havde 33,3 % AK i stadie 3, mens dette var 16,7 % af deltagerne i ODAK-studiet, hvilket sandsynligvis hænger sammen med, at tiden fra start af symptomer til antiamebisk behandling var længere. Diagnosekriterierne i de to studier adskiller sig, da patienterne i ODAK-studier blev diagnosticeret ved konfokal mikroskopi, mens det i Papa et al. (2020)-studiet var ved konfokal mikroskopi, PCR, dyrkning eller ved klinisk diagnose. Betydningen af dette er svær at kvantificere, men kan betyde, at patienterne der bliver diagnosticeret sent og derfor har mere avanceret sygdom ikke er inkluderet i ODAK-studiet.

Dertil er det væsentligt, at så mange i Papa et al. (2020) studiet skiftede behandling. For patienter i gruppen, der modtager "anden antiamebisk" behandling, var det 52,6 % af patienterne, som skiftede behandling. Papa et al er ikke et protokolleret studie, så der vil være større sandsynlighed for at, den behandlende læge skifter behandling. Derfor er skift af behandling ikke nødvendigvis lig med behandlingssvigt.

Median tid til diagnose (hvorefter behandling opstartes hurtigt) var i en dansk kohorte 30 dage [1]. Således er tid til diagnose væsentlig kortere i ODAK-studiet end i dansk klinisk praksis.

14.2.4 Nuværende behandling

Ansøger anvender den behandlingsarm, der i Papa et al. (2020) [8] er benævnt "Other AAT" (*anti-amoebic therapy*), til at belyse effekten af dansk komparator ved ansøgningstidspunktet. Som beskrevet i ovenstående afsnit, er der kun 21 patienter som modtager klorhexidin i kombination med en diamidin (herunder propamidin).

Administrationshyppighed

I Papa et al. (2020) studiet, er det ikke udførligt beskrevet, hvordan behandling med antiamebisk behandling tilrettelægges. Dette skyldes, at det er en retrospektiv opgørelse fra to forskellige kliniske centre hen over en tidsperiode på 20 år, og dermed må det antages, at der har været anvendt forskellige behandlingshyppigheder.

Ansøger har anvendt en mere intens administrationstilgang for klorhexidin i kombination med propamidin (til estimering af omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse):

Dag 1-3: 24 dråber i døgnet (antaget, 1 dråbe om timen hele døgnet rundt).

Dag 4-10: 16 dråber om dagen (antaget, kun i døgnets vågne timer).

Dag 11-24: 8 dråber i døgnet (antaget, kun i døgnets vågne timer).

Vedligeholdelsesbehandling: 4 dråber i døgnet.



Medicinrådets vurdering af komparator

Vedr. sammenligningen med klorhexidin noterer medicinerådet sig, at det er en subgruppe af patienterne i Papa et al. (2020) studiet, som modtager klorhexidin i kombination med propamidin. Klorhexidin monoterapi har ikke været anvendt som behandling til patienter med AK i Danmark. Medicinerådet vurderer, at klorhexidin i kombination med propamidin er den relevante komparator, og at der er klinisk rationale for, at klorhexidin monoterapi er en inferior behandling ift. klorhexidin i kombination med propamidin.

I en opgørelse i EPAR for polihexanid fra en historisk kohorte anvendes natlig dosering kun hos 34 % af patienterne [3]. Jf. klinisk erfaring er natlig dosering ikke nødvendigt for at opnå effekt af behandlingen.

I dansk klinisk praksis varieres varigheden af den intensive behandling i henhold til patientens respons på behandling. Behandling tilrettelægges gennemsnitlig således:

16 dråber i døgnet (1 dråbe i timen), i 2 uger.

8 dråber om dagen (1 dråbe hver 2. time), i 2 uger.

4 dråber i døgnet (1 dråbe hver 4. time), indtil infektionen er bekæmpet (dvs., flere måneder).

Hvis der ikke anvendes medicinsk behandling som beskrevet ovenfor, anvendes hornhindetransplantationer.

14.2.5 Resultater

Andel af patienter, der opnår at blive infektionsfri (opgjort efter 12 måneder)

I ODAK-studiet opnåede 84,9 % (95 % KI 73,9; 92,5) af patienterne behandlet med polihexanid, at blive fri for AK-infektion (dvs. opnå klinisk resolution), mens det var 88,5 % (77,8; 95,3) af dem, der modtog 0,02 % PHMB + propamidin. Den gennemsnitlige behandlingstid i ODAK-studiet var 140 dage (95 % KI: 117; 150) for polihexanid, og 114 dage (95 % KI 91; 127) for kontrolarmen. Den mediane behandlingstid var 120 dage for polihexanid (min-max 10-387 dage) og 100 dage for 0,02 % PHMB + propamidin (min-max 28 -233 dage) [3].

I en dansk opgørelse af behandlingseffekten opnåede ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen [1]. I Papa et al. (2020) studiet, opnår 21 ud af 35 patienter behandlet med klorhexidin monoterapi eller klorhexidin i kombination med diamidin, resolution af AK-infektionen, svarende til 60 %. Et mindre randomiseret studie fra England [21], viste at ca. 85 % af patienter, som modtog klorhexidin monoterapi opnåede effekt af behandlingen.

Synsstyrke

ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og komparator (0,02 % PHMB + propamidin) ift. synsstyrke efter endt behandling. Medicinerådet forventer baseret på klinisk erfaring, at man kan nå tilsvarende effekt af klorhexidin + propamidin, som af 0,02 % PHMB + propamidin, hvormed der ikke er væsentlig forskel på behandlingseffekten af polihexanid og klorhexidin + propamidin.



Bivirkninger

Klorhexidin i kombination med propamidin har ikke været undersøgt i et klinisk studie og i de observationelle studier, Medicinrådet har kendskab til, er der ikke opgjort bivirkninger på en systematiseret måde. Dermed er der ikke noget godt datagrundlag til at evaluere sikkerhed af klorhexidin i kombination med propamidin. Jf. klinisk erfaring er grå stær og atonisk pupil de hyppigste bivirkninger ved klorhexidin + propamidin.

Indholdsstoffer kan være betydende ved valg mellem forskellige øjendråber. Klinisk erfaring viser, at indhold af benzalkoniumklorid (som anvendes som konserveringsmiddel i propamidin) ikke er generende for størstedelen af patienterne.

14.2.6 Usikkerheder ved vurderingen

Samlet set vurderes det, at der er usikkerhed vedr. sammenligningen af effekt, da det ikke har været muligt at identificere studier, der kan belyse effekten af dansk standardbehandling klorhexidin + propamidin. Det observationelle studie af Papa et al, som ansøger ligger til grund for deres sammenligning, er mangelfuldt beskrevet, der er kun opgørelser vedr. ét relevant effektmål (dvs. der mangler information om synsstyrke og livskvalitet) og effekten i studiet er lavere end forventes i dansk klinisk praksis. Disse usikkerheder betyder, at Medicinrådet beror sig på sammenligningen med 0,02 % PHMB + propamidin fra ODAK-studiet for at beskrive effekten af polihexanid og erfaringer fra dansk klinisk praksis, ift. at beskrive effekten af klorhexidin + propamidin.

Resultater fra ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og 0,02 % PHMB + propamidin ift. om patienterne opnår at blive fri for AK-infektion, bibeholde synsstyrke efter endt behandling samt ift. livskvalitet målt ved VFQ-25. Både 0,02 % PHMB + propamidin og klorhexidin + propamidin har været anvendt som standardbehandling i Danmark. Der er intet data, der understøtter, at effekten af klorhexidin + propamidin er forskellig fra PHMB + propamidin. Dertil er klorhexidin og PHMB samme lægemiddelttype. Baseret på denne information samt understøttende information om behandlingseffekten af klorhexidin + propamidin fra dansk klinisk praksis, konkluderer Medicinrådet, at polihexanid har sammenlignelig effekt som klorhexidin + propamidin.

Ovenstående usikkerheder har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse.

14.3 Medicinrådets vurdering af sammenligning med klorhexidin + propamidin

ODAK-studiet viser sammenlignelig effekt af polihexanid og 0,02 % PHMB + propamidin, hvor ca. 87 % af patienterne opnår at blive fri for infektion. I dansk klinisk praksis opnår ca. 80 % af patienterne resolution af infektionen, dvs. eliminering af amøben. Tid til diagnose og opstart af anti-amøbisk behandling er kortere i ODAK-studiet end i dansk klinisk praksis. Dette kan forklare, at der kan opnås at flere patienter bliver infektionsfri i ODAK-studiet end i dansk klinisk praksis. Grundet forskelle i studiepopulationen ift. den danske population, finder Medicinrådet det ikke sandsynligt at der kan opnås præcis lige så god effekt i dansk klinisk praksis, som i ODAK-studiet.



Baseret på denne information vurderer Medicinrådet, at der kan opnås sammenligneligt respons af polihexanid og klorhexidin i kombination med propamidin.

Ansøger argumenterer for, at effekten af komparator 0,02 % PHMB + propamidin i ODAK-studiet viser bedre effekt ift. anvendelse af lignende lægemidler i national praksis, bl.a. grundet GMP-fremstilling, som betyder, at osmolaritet, pH og langtidsholdbarhed er stringent kontrolleret. Medicinrådet er ikke enig med ansøgers rationale om, at dette betyder at effekten af komparator i ODAK-studiet opnår bedre effekt end kan forventes i dansk klinisk praksis.

14.4 Opsummering af medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse vedr. sammenligningen med klorhexidin + propamidin

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som anvendes til at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af polihexanide overfor klorhexidine + propamidin til behandling af AK-infektion. Ansøger indsendte en cost-utility-analyse, men da Medicinrådet har vurderet at de to lægemidler kan ligestilles, har Medicinrådet omlagt analysen til en omkostningsminimeringsanalyse.

Resultaterne af denne sundhedsøkonomiske analyse viste, at behandling med polihexanid var forbundet med væsentlig højere omkostninger pr. patient sammenlignet med klorhexadin + propamidin. Medicinrådet har valgt ikke at beskrive sammenligningen yderligere, da Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedrørende at have ingen aktiv medicinsk behandling som komparator.

14.1 Ansøgers anvendte transitionssandsynligheder

Tabel 14-1. Transitionssandsynligheder for Markov-Modellen i ansøgers sundhedsøkonomiske model*

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed	Kilde
Efter medicinsk kureret, terapeutisk operation* eller gennem ingen behandling			
Godt syn <i>Medicinsk kureret eller kureret ved ingen behandling</i>	Godt syn		Antagelse
Dårligt syn <i>Medicinsk kureret eller kureret ved ingen behandling</i>	Dårligt syn <i>Venter på optisk operation</i>		UK Delphi Panel (2023) [9]
	Dårligt syn	Resterende	Antagelse
Meget dårligt syn <i>Medicinsk kureret</i>	Meget dårligt syn <i>Venter på optisk operation</i>		UK Delphi Panel (2023) [9]



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Transitions-sandsynlighed	Kilde
<i>eller kureret ved ingen behandling</i>	Meget dårligt syn	Resterende	Antagelse
Efter optisk operation*			
Godt syn	Godt syn	■	Antagelse
Dårligt syn	Dårligt syn	■	Antagelse
Meget dårligt syn	Meget dårligt syn	■	Antagelse
For alle patienter			
Intakt lysperception	Intakt lysperception	Alle	Antagelse
Vente på optisk operation	Forbedret synsstyrke <i>Et helbredsstadie bedre end før</i>	49,7 %	UK-Delphi Panel (2023) [9]
	Samme synsstyrke	27,3 %	
	Dårligere synsstyrke <i>Et helbredsstadie dårligere end før</i>	16,3 %	
	Intakt lysperception	6,7 %	
For patienter som oplever transplantationssvigt			
Transplantationssvigt	Godt syn	8,46%	UK-Delphi Panel (2023) [9]
	Dårligt syn	2,82%	
	Meget dårligt syn	8,68%	
	Intakt lysperception	80,03%	

Fra alle helbredsstadier bevæger patienterne sig til død, som følger den generelle danske befolkningsdødelighed. Samtidig kan patienterne opleve tilbagefald, som er beskrevet i Tabel 4-3.

** Disse patienter kan opleve transplantationssvigt, hvor risikoen er beskrevet i Tabel 4-11.*

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk