

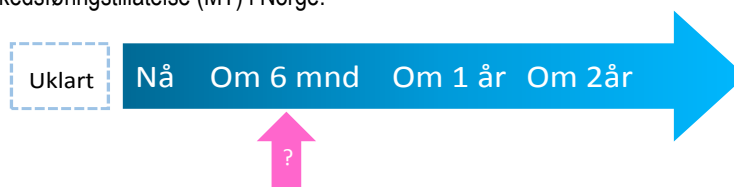


Ciprofloksacin (Linhaliq) til behandling av kronisk *Pseudomonas aeruginosa*-lungeinfeksjon hos pasienter med non-CF (Cystisk fibrose) bronkiektasier

Type metode: Legemiddel
 Område: Infeksjon; Luftveier
 Virkestoffnavn: Ciprofloxacine
 Handelsnavn: Linhaliq
 ATC-kode: J01MA02
 MT søker/innehaver: Aradigm Ltd (1)
 Finansieringsansvar: Folketrygden; Blå resept

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en indikasjonsutvidelse og en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Ciprofloksacin er et fluorokinolon som virker baktericid ved at de blokkerer bakterienes DNA-gyrase og hemmer DNA-syntesen. Ciprofloksacin har et bredt antibakterielt spektrum som omfatter f.eks. de fleste stammer av enterobakterier, *Legionella*, *Haemophilus influenzae* og *Pseudomonas aeruginosa*. Forekomsten av resistens mot fluorokinoloner har imidlertid økt betydelig hos *Enterobacteriaceae* (*E. coli* og *Klebsiella spp.*) gjennom de siste årene, både internasjonalt og i Norge. Pneumokokker, streptokokker og anaerobe mikrober er lite følsomme for ciprofloksacin (2).

Ciprofloksacin finnes fra tidligere i flere typer formuleringer f.eks. tabletter, granulat, øyedråper, øredråper og infusjonsvæske. Linhaliq er en ny type formulering i form av inhalasjonsvæske med en blanding av langsomt frisatt (slow release) ciprofloksacin innkapslet i liposomer og raskt tilgjengelig ciprofloxacine oppløst i vandig løsning.

Dette metodevarselet omhandler ciprofloksacin som inhalasjonsvæske til nebulisator, til behandling av *Pseudomonas Aeruginosa*-lungeinfeksjon hos pasienter med non-CF bronkiektasier.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Bronkiektasi er en tilstand preget av unormal og permanent utvidelse av lungens bronkier. Tilstanden disponerer for opphopning av slim og kolonisering av mikrober i nedre luftveier, hvilket kan føre til hyppige infeksjoner og mikrobiell resistens. Luftveisinfeksjoner som alvorlige lungebetennelser og tuberkulose i lungene kan øke utviklingen av bronkiektasier. Bronkiektasier sees typisk hos pasienter med cystisk fibrose, men forekommer også ved mange immunsviktsykdommer (3, 4). Infeksjonene hos immunsviktpasienter er oftest årsaket av vanlige luftveibakterier som non-kapsulære *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* og *Moraxella catharallis*, men *Pseudomonas aeruginosa* og *Staphylococcus aureus* kan også bli et problem (3).

Pseudomonas aeruginosa er en multiresistent bakterie og opportunist som kan forårsake infeksjoner i alle organsystemer og er vanlig hos immunsupprimerte pasienter. *Pseudomonas*infeksjoner hos nøytrøpene og andre immunsupprimerte er trolig mindre vanlig i Norge enn i utlandet, men god statistikk foreligger ikke. En undersøkelse av invasive *pseudomonas*infeksjoner i

Norge for perioden 1999-2002 viste i gjennomsnitt 142 tilfeller per år som er 3,2 tilfeller per 100 000 innbyggere, 20 per 100 000 innleggelser eller 3,3 per 100 000 liggedøgn i sykehus (5).

Dagens behandling

I behandling av bronkiektasier er optimal sekretrensasje vesentlig. Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt fra 2015 anbefaler følgende opptrappingsrekkefølge: hosteøvelser, pep-fløyte, flutter, CPAP.

Årsaksbehandling av mekanismene bak bronkiektasier finnes ikke (3, 4).

Det anbefales generelt en mer liberal bruk av antibiotika hos personer med immunsvikt i forhold til friske personer med normal immunitet. Tidlig antibiotikabehandling kan være indisert hos pasienter med hyppige infeksjoner, av og til rotasjonsbehandling med forskjellige antibiotikatyper. Det er ofte nødvendig å bruke et bredspektret antibiotikum, eventuelt styrt av resistensforhold og lengre behandlingstid (3). *Pseudomonas aeruginosa* er resistent overfor en rekke vanlige antibiotika, men er vanligvis sensitiv for aminoglykosider, ceftazidim, aztreonam, karbapenemer, piperacillin-tazobactam og ciprofloxacin (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6, 7, 8, 9).

Metodevarsler

Ingen relevante identifisert.

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Inklusjonskriterier: Voksne over 18 år med verifisert bronkiektasediagnose og <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lungeinfeksjon Eksklusjonskriterier: cystisk fibrose (N = 278)	Pulmaquin - formulering av inhalasjonsvæske med blanding av ciprofloxacin innkapslet i liposomer og ikke-innkapslet ciprofloxacin – 1 gang daglig. 28 dagers behandling. 28 dagers pause.	Formulering av inhalasjonsvæske med tomme liposomer – 1 gang daglig. 28 dagers behandling. 28 dagers pause.	Tid til første eksaserbasjon (tidsramme: 1 år); Antall eksaserbasjoner (tidsramme: 1 år)	ORBIT 3 NCT01515007 (Fase III)	Avsluttet oktober 2016.
Inklusjonskriterier: Voksne over 18 år med verifiserte non-CF bronkiektasier og tidligere <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lungeinfeksjon; minst to pulmonale eksaserbasjoner behandlet med antibiotika i det foregående år. Eksklusjonskriterier: cystisk fibrose, graviditet. (N = 304)	Pulmaquin - formulering av inhalasjonsvæske med blanding av ciprofloxacin innkapslet i liposomer og ikke-innkapslet ciprofloxacin – 1 gang daglig. 28 dagers behandling. 28 dagers pause.	Formulering av inhalasjonsvæske med tomme liposomer – 1 gang daglig. 28 dagers behandling. 28 dagers pause.	Tid til første eksaserbasjon (tidsramme: 1 år); Antall eksaserbasjoner (tidsramme: 1 år)	ORBIT 4 NCT02104245 (Fase III)	Avsluttet oktober 2016.

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

1. Ciprofloxacin: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 21. mars 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ciprofloxacin/>
2. L1.2.13.1 Fluorokinoloner: Norsk legemiddelhandbok, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok. [publisert: 16. november 2016]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/30416>
3. (X). Norske retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt, 2015. Norsk Immunsviktforening. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/immunsvikt/terapeutiske-aspekter/bronkiektasier>
4. (y) Generell veileder i Pediatri / Øvre og nedre luftveier / Andre nedre luftveistilstander (2009) / Bronkiektasier (2009): Norsk Barnelegeforening. [oppdatert oktober 2009]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barnelegeforening/Veiledere/generell-veileder-i-pediatri/kapittel-7-ovre-og-nedre-luftveier/7-10-andre-nedre-luftveistilstander-2009/7-102-bronkiektasier-2009/>
5. (z) Pseudomonasinfeksjon - veileder for helsepersonell. Smitteveilederen – nettpublikasjon, FHI. [Oppdatert 16. juli 2014]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/pseudomonasinfeksjon---veileder-for/>
6. (a) Felix LM, et al. (2018). [Dual antibiotics for bronchiectasis](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (6), CD012514.
7. (b) Fjaellegaard K, et al. (2017). [Antibiotic therapy for stable non-CF bronchiectasis in adults - A systematic review](#). *Chron Respir Dis.* 14(2), 174-186.
8. (c) Xu L, et al. (2016). [Inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A meta-analysis](#). *Pharmazie.* 71(9), 491-498.
9. (d) Falagas ME, et al. (2015). [Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review](#). *Int J Antimicrob Agents.* 45(3), 221-233.

Dato for første publisering 17.09.2018
Siste oppdatering 17.09.2018