

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Holoclar til behandling af limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger

Handelsnavn	Holoclar
Generisk navn	Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.
Firma	Chiesi
ATC-kode	S01XA19
Virkningsmekanisme	Holoclars virkningsmekanisme er at genetablere corneaepitel og mistede limbale stamceller i øjne, hvor limbusområdet med de normale stamceller er blevet ødelagt. Under den corneale reparationsproces er de overførte stamceller beregnet til delvist at formere sig, differentiere og migrere for herved at regenerere corneaepitel og indeholde et reservoir af stamceller, der fortsat kan regenerere corneaepitelet.
Administration/dosis	Hvert Holoclar-præparat indeholder en individuel behandlingsdosis med et tilstrækkeligt antal celler til at dække hele corneas overflade. Den anbefalede dosis Holoclar er 79.000 - 316.000 celler/cm ² , svarende til 1 cm ² produkt/cm ² defekt. Hvert Holoclar-præparat er beregnet til en enkelt behandling. Behandlingen kan gentages, hvis den behandlende læge anser det for nødvendigt.
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af cornea i mindst to corneakvadranter med involvering af den centrale del af cornea og alvorligt nedsat syn), unilateralt og bilateralt, forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Mindst 1 - 2 mm ² ubeskadiget limbus er nødvendig for, at der kan tages en biopsi.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se afsnit 12)	13. september 2018 13. september 2018 25715 1.1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at Holoclar til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger, giver en:

- **Stor klinisk merværdi** til patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidens kvalitet).
- **Stor klinisk merværdi** med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidens kvalitet).
- **Ikke dokumenterbar klinisk merværdi** til patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidens kvalitet).
- **Ikke dokumenterbar klinisk merværdi** med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidens kvalitet).

For patienter uden funktionelt syn på begge øjne lægger Medicinrådet vægt på, at Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) gør det muligt at gøre blinde patienter seende igen.

For patienter med funktionelt syn på ét øje lægger Medicinrådet vægt på, at okulære gener og livskvalitet er særligt vigtige effektmål, og at begge effektmål er vurderet at have ikke dokumenterbar klinisk merværdi.

Evidensens kvalitet er meget lav, da datagrundlaget ikke tillader en statistisk sammenligning i henhold til Medicinrådets metoder.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

AE:	Uønskede hændelser (<i>Adverse Events</i>)
ADR:	Alvorlige bivirkninger (<i>Adverse Drug Reactions</i>)
AR:	Bivirkninger (<i>Adverse Reactions</i>)
BCVA:	<i>Best Corrected Visual Acuity</i>
CAT:	<i>Committee of Advanced Therapy</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ETDRS:	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
LogMAR:	<i>Logarithm of the Minimum Angle of Resolution</i>
LSCD:	Limbal stamcellemangel (<i>Limbal stem cell deficiency</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>

Latinske betegnelser

Konjunctiva:	Øjets bindehinde
Cornea:	Øjets hornhinde
Limbus cornea:	Overgangen mellem bindehinden og hornhinden
Pannus:	Vækst af karholdigt bindevæv fra øjets bindehinde hen over limbus cornea, således at hornhinden bliver uklar og får en ujævn overflade

Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund limbal stamcellemangel	6
2.1	Nuværende behandling	7
2.2	Holoclar.....	8
3	Metode	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling	10
6	Klinisk merværdi	11
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	11
6.1.1	Gennemgang af studier	11
6.1.2	Resultater og vurdering	13
6.1.3	Konklusion for det kliniske spørgsmål	19
7	Andre overvejelser	20
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	20
11	Referencer	21
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
13	Bilag 1: Supplerende vurdering af klinisk merværdi og patientantal	23
	Baggrund	23
	Definitioner.....	23
	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidens.....	23
	Patientantal	24
	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidens	25
14	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	25
14.1	Cochrane Risk of Bias.....	25
14.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar	29

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af Holoclar til limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgro, vurderer Medicinrådet, om Holoclar anbefales som mulig standardbehandling.

I forbindelse med behandlingen af et udkast til anbefaling vedr. Holoclar den 28. juni 2018 ønskede Rådet yderligere oplysninger. Rådet ønskede at vide, om den kliniske merværdi af Holoclar i følgende subpopulationer afviger fra den kliniske merværdi i den samlede population:

- Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. overfladisk læsion
- Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en overfladisk læsion.

Rådet ønskede desuden at vide, om den kliniske merværdi af Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation i følgende subpopulationer afviger fra den kliniske merværdi i den samlede population:

- Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. dyb stromal læsion
- Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en dyb stromal læsion.

Rådet ønskede desuden fagudvalgets estimater af patientantallet i de fire subpopulationer. Fagudvalgets vurdering findes i Bilag 1.

2 Baggrund limbal stamcellemangel

Øjenforbrændinger kan kategoriseres som termiske og kemiske. Termiske forbrændinger kan skyldes ulykker i forbindelse med eksplosioner, damp, kogende vand eller smeltet metal, og blandt de kemiske forbrændinger er specielt stærkt ætsende alkaliske stoffer som base, ammoniak og læsket kalk, samt stærke syrer som svovlsyre, saltsyre og flussyre. Ætsskadens sværhedsgrad vil afhænge af typen, mængden og koncentrationen af det kemiske stof, som rammer øjet, og den tid der går, før man starter skylningen af øjets overflade [1,2]. Mere omfattende skade ved øjenforbrændinger involverer hornhindens (cornea) overfladestamceller, der ligger i den perifere del af hornhinden (limbus) og medfører limbal stamcellemangel (limbal stem cell deficiency, LSCD).

Hornhindeepitel regenererer fra limbale epiteliale stamceller, der opretholder en konstant cellemasse under normal epitelcelleomsætning og under epitelial sårheling. Konjunktivas (bindehindens) stamceller er placeret i fornix regionen og dækker den bulbære og tarsale del af konjunktiva [3]. Regenerering af hornhindeepitelet sker ved, at celler fra limbusområdet vokser mod de centrale dele af hornhinden og langs limbus. Mangel på limbale stamceller nedsætter eller ophæver hornhindens mulighed for at hele op med dække af et normalt epitel. Hornhindens stroma kan ligeledes beskadiges. Efter den akutte traumefase kan der udvikles et inflammatorisk respons med infiltration af leukocytter og ændret enzymaktivitet, hvilket kan føre til destruktion af hornhindens stroma og karydannelse. Resultatet kan blive betydeligt nedsat

synsfunktion eller blindhed [2]. Skader på de peri-limbale celler har vist sig at være af stor betydning for, om der kan opnås god sårheling [2].

Fagudvalget vurderer, at efter omkring 12 måneder vides det, hvorvidt patienter med LSCD kan betragtes som værende nået en stationær fase, hvor tilstanden er kronisk. Vurderingsrapporten vil fremover omhandle kronisk LSCD, da fagudvalget antager, at indikationen til Holoclar dækker over patienter med kroniske forløb.

Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) estimerer prævalensen af LSCD i Europa til 0,3361 per 10.000 [4]. Det skønnes, at incidensen i Danmark for patienter med LSCD er op til 5 patienter årligt, men dette kan fluktuere fra år til år afhængig af antal af ulykker med termiske og kemiske øjenforbrændinger. Det er usikkert, hvor mange patienter der pt. har LSCD i Danmark (prævalens), men fagudvalget vurderer, at det er cirka 100 patienter. Ifølge fagudvalget er det primært unilaterale (ét øje) LSCD-skader, der ses i klinikken i Danmark, og kun sjældent bilaterale (begge øjne) LSCD-skader, hvorfor det vil svare til ca. 100 øjne.

Fagudvalget vurderer desuden, at jo længere tid skaden har stået på, des mindre formodes patientens ønske for behandling at være. Fagudvalget skønner derfor, at kun cirka halvdelen af den nuværende estimerede population med LSCD vil have et behandlingsønske.

LSCD kan ændre livet markant for patienter, der oplever synstab på det afficerede øje. Synstab og det efterfølgende behandlingsforløb medfører ofte en stor psykologisk byrde. Den synlige skade af øjet kan endvidere føre til påvirkning af patientens selvtillid og skabe social isolation, da øjets hornhinde ændrer udseende [5]. Derudover kan patienterne opleve svie og smerter grundet den overfladiske skade på hornhindens. Ifølge fagudvalget vil ca. 85 % af disse patienter yderligere have skader i hornhindens stroma. Disse patienter vil typisk være lysfølsomme samt blændingsgenerede pga. uklarheden i stromaet.

2.1 Nuværende behandling

For patienter med LSCD eksisterer der ikke en kurativ behandling, der kan genetablere hornhindeepitelet og dermed synsevnen. Derfor består behandlingen aktuelt af forskellige understøttende foranstaltninger: smøring, allogene serumøjendråber og bandage kontaktlinser (til sårheling). Derudover kan patienter, der kosmetisk er generet af hornhindens overfladeændring, tilbydes farvede kontaktlinser, såfremt dette tåles. Kirurgisk intervention i form af hornhindeskrabning kan også tilbydes, men kun ved behov derfor.

Fagudvalget er bevidst om, at der udenfor Danmark tilbydes andre behandlingsformer med henblik på at genetablere øjets overflade, opnå hornhindeklarhed og forbedre synsstyrken, herunder limbale autograft [5]. Fagudvalget beskriver dette som en højrisikoprocedure, da succesraten er på 50 %, og risikoen for komplikationer er til stede, heriblandt risiko for udvikling af LSCD på donorøjet ved omkring 5 %, hvorfor det ikke anvendes som standardbehandling i Danmark [5]. Øvrige muligheder udenfor Danmark er limbale allograft (med stamceller fra levende relateret eller død donor) eller keratolimbale allograft (hele limbus transplanteres fra død donor). Fagudvalget fremhæver, at succesraten ved disse indgreb er meget lav og kræver systemisk immunsuppression med deraf følgende risiko for bivirkninger, hvorfor det ligeledes ikke er standardbehandling i Danmark.

For patienter med bilateral LSCD og hvor der ingen limbale stamceller er til stede, kan Boston keratoprotease eller osteo-odonto-keratoprotease komme på tale, når der henholdsvis er eller ikke er tåreproduktion [6,7]. Da denne population ikke er kandidater til behandling med egne stamceller grundet manglende limbale stamceller, vil protokollen ikke beskæftige sig med denne population.

2.2 Holoclar

Formålet med Holoclar er at genetablere en intakt epitelbarriere (fravær af epiteldefekter) uden tilbagevenden af neovaskularisering (indvækst af kar). For patienter med en overfladisk hornhindeskade (ifølge fagudvalget ca. 15 %) vil man herved kunne opnå en umiddelbar effekt på synet, samt bedring i svie og smerter. For patienter med dybere skader på hornhindens stroma (ifølge fagudvalget ca. 85 %) vil man efter en genetablering af hornhindens epitel opnå mulighed for en senere hornhindetransplantation. Formålet med behandling med Holoclar er således for hovedparten af patienterne ikke at genetablere synsstyrken, men at muliggøre en senere hornhindetransplantation, der forudsætter normalt hornhindeepitel.

Holoclars virkning antages at skyldes udskiftningen af hornhindeepitel og mistede limbale stamceller hos patienter, hvor limbus er blevet ødelagt. Under hornhindens reparationsproces er de overførte stamceller beregnet til delvist at formere sig, differentiere og migrere for herved at regenerere hornhindeepitel og indeholde et reservoir af stamceller, der fortsat kan regenerere hornhindeepitelet [8].

Holoclar er godkendt af EMA til følgende indikation: Behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbale stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af hornhinden i mindst to kvadranter med involvering af den centrale del af hornhinden og svær synsnedsættelse), unilateralt og bilateralt, forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Mindst 1 - 2 mm² ubeskadiget limbus.

Behandling med Holoclar forventes at medføre en væsentlig mindre risiko for donorøjet end den limbale autograft, der ikke anvendes i Danmark. Årsagen til den mindre risiko skyldes den ganske lille biopsi, der skal høstes fra donorøjet [5].

Den anbefalede dosis Holoclar er 79.000 - 316.000 celler/cm² svarende til 1 cm² produkt/cm² defekt. Hvert Holoclar-præparat er beregnet til en enkelt behandling. Administrationen af Holoclar skal efterfølges af en kortvarig antibiotika- og antiinflammatorisk behandling [8].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers endelige ansøgning er valideret af Medicinrådet.

Ansøgers endelige ansøgning blev modtaget den 13. april 2018.

Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende øjenssygdomme efter Medicinrådets gældende metoder. I protokollen blev der defineret ét klinisk spørgsmål. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode i protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 12. marts 2018, til at besvare det kliniske spørgsmål.

Fagudvalget var ved udarbejdelsen af protokollen opmærksom på, at Holoclar er undersøgt i en non-RCT setting. På baggrund heraf fandt fagudvalget det ikke relevant at bede ansøger om at indsende data på RCT-studier, men i stedet indsende observationelle data, der belyser Holoclars effekt. I forlængelse heraf har ansøger indsendt observationelle data for Holoclar på baggrund af fire identificerede primærstudier til besvarelse af det kliniske spørgsmål. De fire studier beskrives i afsnit 4. Fagudvalget finder det således

muligt at vurdere effekten af Holoclar narrativt med udgangspunkt i det af ansøger fremsendte data for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaringer med standard understøttende behandling.

4 Litteratursøgning

Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning efter relevant litteratur omhandlende Holoclar og limbal stamcellemangel. Medicinrådets sekretariat vurderer, at søgningen har været i overensstemmelse med protokollen for Holoclar.

Besvarelsen af det kliniske spørgsmål er primært baseret på European Public Assessment Report (EPAR)'en for Holoclar [8], der inkluderer tre upublicerede studier: HLSTM01, HLSTM02 og HLSTM04. Derudover identificerede ansøger et studie af Rama et al. 2010 til belysning af langtidsopfølgning.

HLSTM01 [8]

HLSTM01 indgår i Holoclars EPAR og er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret multicenter observationelt klinisk studie med 106 patienter med LSCD inkluderet fra to italienske centre. Der blev foretaget 113 transplantationer.

HLSTM02 [8]

HLSTM02 indgår i Holoclars EPAR og er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret, multicenter observationelt klinisk studie med 29 patienter med LSCD inkluderet fra syv italienske centre med i alt 29 transplantationer.

HLSTM04 [8]

HLSTM04 er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret, multicenter observationelt klinisk studie. Inklusionsperioden var efter afslutning af HLSTM01 og HLSTM02 studierne. I studiet indgår i alt 15 patienter inkluderet fra tre italienske centre. Der blev foretaget 15 transplantationer.

Rama et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration, 2010 [9]

Studiepopulationen i Rama et al. overlapper væsentligt med studiepopulationen i HLSTM01 studiet. Der er samlet inkluderet 112 patienter i Rama et al. studiet. Studiet er ligeledes et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret, observationelt klinisk studie. Studiet har op til 10 års opfølgningstid.

Fagudvalget har vurderet, at resultaterne fra EPAREN kan anvendes til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Rama et al. studiet medtages dog ikke i fagudvalgets vurdering jf. afsnit 5.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets

kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Nedenfor beskrives fagudvalgets overvejelser i forbindelse med det leverede data til besvarelse af det kliniske spørgsmål:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder Holoclar sammenlignet med standardbehandling til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger?

Tidshorizonten blev i protokollen defineret som 1 år.

Medicinerådets sekretariat og fagudvalget fremhæver, at vurderingen kan basere sig på de tilgængelige data med følgende bemærkninger:

- I forbindelse med effektmålet "stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering" ved måleenheden "en 5 års-overlevelseskurve for patienter, der opnår respons" har ansøger henvist til Rama et al. 2010 [9], da der i studiet er opgivet en sådan overlevelseskurve. Kurven bidrager dog ikke med relevant information udover det første år. Derudover har Rama et al. studiet en anden definition af effektmålet "stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering" end efterspurgt i protokollen. På baggrund heraf vil data fra studiet ikke blive benyttet til vurdering af effektmålet.
- Ansøger har ikke kunnet opgive data på livskvalitet, da dette p.t. vurderes i igangværende prospektive studier. Der foreligger således ikke noget datagrundlag for effektmålet "livskvalitet".
- Ansøger har ikke kunnet levere data for synsstyrke efter fagudvalgets definerede måleenhed i protokollen: Early Treatment of Diabetic Retionopathy Study (ETDRS) skala. Fagudvalget vurderer, at ansøgers angivne "logarithm of the Minimum Angle of Resolution" (LogMAR) værdier kan anvendes.
- I alt er 219 patienter behandlet med Holoclar i perioden 1998-2007. 82 af disse patienter indgår ikke i de to retrospektive studier HLSTM01 og HLSTM02, da de kliniske centre ikke ville frigive patientdata. Derfor indgår der kun data for 133 patienter (104 i HLSTM01 og 29 i HLSTM02). Fagudvalget vurderer, at risikoen for selektionsbias er reduceret af det forhold, at der mangler data fra hele centre. Fagudvalget vurderer imidlertid også, at da årsagen til den manglende inkludering ikke kendes, er det ikke muligt at udelukke, at de 82 patienter repræsenterer forløb, der afviger fra gennemsnittet.
- Fagudvalget vurderer, at der er visse forskelle mellem de inkluderede studier. Således er vurderingen af effektmålet "stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering" foretaget ved henholdsvis 12 og 6 måneder i HLSTM01 og HLSTM02. Derudover er der i HLSTM02 og HLSTM04 foretaget en mere subjektiv vurdering af effektmålene ved investigator sammenlignet med en mere standardiseret metode i HLSTM01 studiet ved en ekstern investigator. Fagudvalget fremhæver, at de kliniske vurderinger burde være foretaget af uafhængige investigatore, og har derfor valgt at

vurderingen af effektmålet ”stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering” kun vurderes på baggrund af HLSTM01 studiet.

- Ansøger har ikke dokumenteret logistiske forhold for behandling med Holoclar (Δ Np63 α positive celler i donor-transplantat og andel biopsier, der muliggør succesfuld opformering) som efterspurgt i protokollen. Fagudvalget påpeger, at dette betyder, der ikke foreligger datagrundlag til at vurdere succesraten i forbindelse med udtagelse og anvendelse af cellegraften i detaljer.

Medicinerådets sekretariat har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af den narrative vurdering foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

I den narrative vurdering af Holoclars effekt og sikkerhed sammenlignet med komparator vil fagudvalget sammenholde ansøgers indleverede data for Holoclar med fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Fagudvalget vurderer, at Holoclar til voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling (best supportive care). På baggrund af et mangelfuldt evidensgrundlag er evidensens kvalitet meget lav.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

HLSTM01

HLSTM01 er et ikke-publiceret studie, hvis formål var at evaluere effekt og sikkerhed af behandling med Holoclar. Studiet indgår i Holoclars EPAR og er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret multicenter observationelt studie. I studiet indgik 106 patienter med LSCD inkluderet fra to italienske centre, hvor i alt 113 transplantationer fandt sted i perioden 1998-2007. Det primære effektmål er et komposit effektmål bestående af stabilt hornhindeepitel (fravær af epiteldefekt) og ingen signifikant recidiv (tilbagefald) af neovaskularisering (karindvækst). Sidstnævnte blev defineret som højst én kvadrant uden implicering af den centrale del af hornhinden vurderet 12 måneder efter interventionen. Effektanalysen af det primære effektmål blev både foretaget i Intention To Treat (ITT) og Per Protocol (PP) populationen. ITT populationen bestod af alle patienter, der modtog Holoclar og havde et kontrolbesøg mindst 6 måneder efter behandling, hvilket ikke var tilfældet for to patienter. Ifølge Committee of Advanced Therapy (CAT) under EMA burde alle patienter, der har modtaget et transplantat, være inkluderet i ITT-populationen. En sensitivitetanalyse viste dog, at påvirkningen på det primære effektmål fra disse to patienter var ubetydelig [8]. Safety populationen er opgjort ud fra antal transplantationer, hvor i alt 113 transplantationer indgår: 101 patienter modtog én transplantation, 11 patienter modtog to transplantationer, og én patient modtog tre transplantationer. Fagudvalget bemærker desuden, at studiedesignet er forsøgt styrket ved at have en uafhængig blindet investigator til at vurdere

tilstedeværelse af neovaskularisering ved hjælp af billeder. Data for opfølgning gik op til 10 år, hvor det var muligt. Median opfølgningstid er 3,0 år (1,4;9,9). Studiet leverer desuden data på synsstyrken, alvorlige hændelser og okulære symptomer. Patientkarakteristika beskrives i tabel 2.

HLSTM02

HLSTM02 er et ikke-publiceret studie, hvis formål var at evaluere sikkerhed af behandling med Holoclar og understøtte evidensen for effekt. HLSTM02 indgår i Holoclars EPAR og er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret, multicenter observationelt klinisk studie. I studiet indgik 29 patienter med LSCD inkluderet fra 7 italienske centre, og der blev udført i alt 29 transplantationer. Definition af succes og behandlingssvigt varierer fra HLSTM01 studiet, da det i HLSTM02 baseres på investigators vurdering. Således defineres succes ved, at der ikke rapporteres behandlingssvigt fra nogle af investigatorene inden for 6 måneders kontrol, og behandlingssvigt defineres ved, at der mindst 6 måneder efter indgreb vurderes svigt af transplantatet. Bivirkninger rapporteres i henhold til MedDRA dictionary (v 11.0), og der er derudover opgjort data for synsstyrken.

HLMST04

HLMST04 er et retrospektivt, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret, multicenter observationelt klinisk studie, der inkluderede alle, der modtog Holoclar efter inklusionsperioden for HLSTM01 og HLSTM02 studierne. Inklusionsperioden for HLMST04 var dermed 2008-2013. Studiet indgår ligeledes i EPAREN for Holoclar. I studiet indgår i alt 15 patienter med LSCD forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger med inklusion fra tre italienske centre. Studiet leverer data for stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering samt uønskede hændelser.

Tabel 1 - studiekarakteristika

	HLMST01	HLMST02	HLMST04
Relevante primære effektmål	Stabilt hornhindeepitel og ingen signifikant recidiv af neovaskularisering	Sikkerhed	Stabilt hornhindeepitel og ingen signifikant recidiv af neovaskularisering
Relevante sekundære effektmål	Smerte Svie Synsstyrke (Snellens tavle) Sikkerhed	Stabilt hornhindeepitel samt ingen signifikant recidiv (tilbagefald) af neovaskularisering	Sikkerhed
Tidspunkt for effektanalyse	12 måneder	6 måneder	3 måneder og ved sidst tilgængelige kontrol
Opfølgningstid (median)	3,0 år (1,4-9,9)	Muligt op til 10 år – ikke specificeret	7,2 måneder (3-26)

Population

Nedenfor ses baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier.

Tabel 2 Baselinekarakteristika

	HLMST01	HLMST02	HLMST04
Antal patienter	106	29	15
Årsag til LSCD		Ikke oplyst	
Fysiske/kemiske okulære forbrændinger	97,1 %		100 %
Anden årsag:	2,9 %		
Alder median (range)	46,8 år (13,7-9,1)	45,8 år (8-71)	46,5 år (SD 16,9)
Køn, mænd	76,9 %	75,9 %	93 %

Superficiel corneal neovaskularisering			Ikke oplyst
Ingen		6,9 %	
Mild	55,8 %	17,2 %	
Moderat	43,3 %	34,5 %	
Svær	0,96 %	41,4 %	
Epiteldefekt (fluorescein farvning)			Ikke oplyst
Ingen	34,6 %	31,0 %	
Minimal	54,8 %		
Moderat	5,8 %		
Svær	4,8 %		
Stromal neovaskularisering			Ikke oplyst
Ingen		6,9 %	
Overfladisk	11,5 %	24,1 %	
Dyb	12,5 %	27,6 %	
Dyb og overfladisk	75,0 %	41,4 %	
Missing data	0,96 %	0,0 %	
Tid siden ulykke (median)	10,3 år (0,6-72,2)	8,9 år (0,8-50,0)	Ikke oplyst

Fagudvalget bemærker, at omkring en tredjedel af patienterne i HLSTM01 studiet ved baseline ikke har tegn på epiteldefekt, hvilket kan tyde på en forventelig stabilisering af forholdene for hornhindens overflade grundet tid fra ulykke. Derfor forventes en tilsvarende proportion af patienterne ikke at have udtalte overfladerelaterede gener.

HLSTM02 studiet adskiller sig i nogen grad fra HLSTM01 set i lyset af, at der indgår flere patienter med overfladisk stromal skade og flere med mild overfladisk neovaskularisering. Dette afspejles også i patienternes synsstyrke ved baseline. I HLSTM02 studiet er der således flere, der har en kvantificerbar synsstyrke ved Snellens tavle sammenlignet med populationen i HLSTM01 studiet, hvor størstedelen har et syn nedsat til fingertælling, håndbevægelser eller lyssans med eller uden projektionssans.

Fagudvalget vurderer, at populationen i studierne er sammenlignelige med de forhold, man typisk ser i dansk klinisk praksis.

6.1.2 Resultater og vurdering

Hvilken klinisk merværdi tilbyder Holoclar sammenlignet med standardbehandling til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger?

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Sammenligningen af Holoclar med standard understøttende behandling vil alene blive foretaget narrativt jf. afsnit 3. Således vil sammenligningen være baseret på den opgjorte effekt for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med effekten af og sikkerheden ved standard understøttende behandling.

Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering (respons) (kritisk)

I protokollen ønskede fagudvalget respons opgjort som andel patienter med respons og en 5-årsoverlevelseskurve for patienter, der opnår respons.

Andel patienter med respons

Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering er i protokollen defineret som et kritisk effektmål for vurderingen af Holoclars kliniske merværdi. Ansøger har leveret data fra ét studie; HLSTM01, da der kun

ved dette studie foreligger en standard behandlingsprotokol, og da vurderingen foretages blindet. Effekten er opgjort ved 12 måneder i ITT population.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 50 procentpoint.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering

	Holoclar (HLSTM01)	Standard understøttende behandling (Klinisk erfaring)
Punktestimat for forekomst	72,1 % (62,5;80,5)	Ingen
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	-

*Ikke-kontrolleret retrospektivt studie (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

I HLSTM01 fandt man en succesrate på 72,1 % ved 12 måneders opfølgning. Sensitivitetsanalyser med PP populationen bekræfter dette resultat. Ansøger fremhæver, at en yderligere sensitivitetsanalyse, foretaget udelukkende på patienter med fysisk eller kemisk okulær forbrænding som bagvedliggende årsag, viser en succesrate på 74,5 %, hvilket er konsistent med ITT analysen. Dette estimat kan dog ikke verificeres.

Ifølge fagudvalget vil patienter, der modtager standard understøttende behandling, fortsat have neovaskularisering og et unormalt epitel (bindehindeepitel). Fagudvalget estimerer således, at ingen af patienterne vil opnå spontan bedring ved effektmålet "stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering".

Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på ovenstående effektestimater for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling. I og med fagudvalget på forhånd havde defineret, at en forbedring på 50 %-point i respons ville udgøre en klinisk merværdi, vurderer fagudvalget, at dette er opnået. Fagudvalget vurderer på baggrund deraf, at der er en merværdi ved behandling med Holoclar sammenlignet med standard understøttende behandling. Dette understøttes af fagudvalgets kendskab til anden litteratur omhandlende limbal stamcelleterapi [10–13]. Effektmålet "Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering (respons)" ved måleenheden "andel patienter med respons" vurderes dermed at have **stor merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling.

5-års overlevelseskurve for patienter, der opnår respons:

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på mindst 35 procent med respons efter 5 år. Jf. EPARen opnåede man et plateau for behandlingssucces på 75 % frem til 5 år efter Holoclar-transplantation [8]. Ansøger har ikke kunne levere en 5-årsoverlevelseskurve jf. afsnit 5. Effektmålet kan derfor ikke vurderes. Holoclar kategoriseres derfor som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** ved dette effektmål sammenlignet med standard understøttende behandling.

Samlet vurdering af effektmålet "stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering" (respons)

Baseret på ovenstående betragtninger vedrørende de to måleenheder vurderer fagudvalget samlet, at Holoclar har **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling, hvad angår

patienter, der oplever respons. Grundet de manglende 5-årsoverlevelsedata har fagudvalget vurderet, at Holoclar ikke kan tildeles stor merværdi ved dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk)

I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort som andel patienter, der oplever alvorlige systemiske bivirkninger (adverse reactions, AR) og andel patienter, der oplever alvorlige skader på donorøje.

Alvorlige systemiske bivirkninger

HLSTM01 og HLSTM02 ligger til grund for denne vurdering, da bivirkningsdata fra HLSTM04 ikke er udspecificerede. Der indgår således data fra 135 patienter, der samlet har modtaget 142 behandlinger med Holoclar. Ét års opfølgning var tilgængelig for 93,8 % af HLSTM01 patienter og 82,7 % af HLSTM02 patienter.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 10 procentpoint. Holoclar bør således ikke medføre mere end 10 % flere bivirkninger end standard understøttende behandling.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: alvorlige systemiske bivirkninger

	Holoclar (HLSTM01 og HLSTM02)	Standard understøttende behandling (Klinisk erfaring)
Punkttestimat for forekomst	0,7 %	Få procent
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	-

*Ikke-kontrollerede retrospektive studier (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

I HLSTM02 studiet blev tre alvorlige bivirkninger (adverse drug reactions, ADR) registreret. Blandt disse var ét tilfælde systemisk med vasovagal synkope (besvimelse) samme dag som operationen i relation til smerter fra øjet. De øvrige to var lokale ADRs. Dette svarer til 0,7 % i HLSTM01 og -02 populationen. Fagudvalget fremhæver, at vasovagal synkope er ikke ualmindelig i forbindelse med øjenundersøgelse og -behandling. Fagudvalget vurderer, at den rapporterede alvorlige systemiske bivirkning ved indgrebet er forventelige og også vil kunne ses i forbindelse med standard understøttende behandling.

I og med fagudvalget på forhånd havde defineret, at en forværring i bivirkninger på 10 %-point ville udgøre en negativ klinisk merværdi, vurderer fagudvalget på baggrund af ovenstående, at Holoclar ikke har negativ klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling. Således kategoriseres Holoclar som havende **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling vedrørende alvorlige systemiske bivirkninger. Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på ovenstående effekttestimat for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling.

Alvorlige skader på donorøje

I studierne har der ikke været nogen formel evaluering af skader på donorøjet. I stedet har rapportering af skader på donorøjet fundet sted som en del af rapporteringen af bivirkninger. Der blev ikke rapporteret

nogen bivirkninger ved donorøjet i HLSTM01, HLSTM02 eller HLSTM04 studierne eller efterfølgende i EPAR'en.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 2 procentpoint.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: alvorlige skader på donorøjet

	Holoclar (HLSTM01 og HLSTM02)	Standard understøttende behandling (Klinisk erfaring)
Punktestimat for forekomst	0 %	Det raske øje behandles ikke ved standard understøttende behandling, hvorfor skade derpå ikke forventes
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	-

*Ikke-kontrolleret retrospektivt studie (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier
Fagudvalget vurderer, at alvorlige skader på donorøjet ved behandling med Holoclar er forbundet med meget lille risiko, hvilket stemmer overens med indgrebets beskudne omfang.

Ifølge fagudvalget har patienter, der modtager standard understøttende behandling, ingen risiko for alvorlige skader på det raske øje.

I og med fagudvalget på forhånd havde defineret, at en forskel i skader på donorøjet på 2 %-point ville udgøre en negativ klinisk merværdi, vurderer fagudvalget på baggrund af ovenstående, at Holoclar ikke har negativ klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling. Således kategoriseres Holoclar som havende **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling vedrørende alvorlige skader på donorøjet. Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på ovenstående effekttestimat for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper

Til en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyper, der ikke er nævnt ovenfor, er anvendt data fra HLSTM01 og HLSTM02 (135 patienter med 142 behandlinger) samt HLSTM04 (15 patienter) [8]. Procentsatser i den kvalitative gennemgang udgår fra en poollet population af HLSTM01 og HLSTM02 foretaget i EPAR'en.

Bivirkningsdata fra HLSTM04 er ikke udspecificerede. I HLSTM04 fandt man 14 uønskede hændelser (adverse events, AE) - primært øje- og nervesystemsgener. Ingen af de angivne uønskede hændelser i dette studie var rapporteret som relateret til Holoclar [8].

Gener fra øjet

De hyppigste gener er blepharitis (inflammatorisk tilstand i øjenlågsranden) (2,8 %), konjunktival hæmoragi (blødning i bindehinden) (4,9 %), hornhindeepiteldefekt (3,5 %), blødning i øjet (2,8 %) og glaukom (grøn stær) (2,1 %). To alvorlige ADRs rapporteret fra HLSTM02 var ét tilfælde hos et barn, der 7 måneder efter operationen fik ulcerativ keratit og cornea perforation (3,5 %), og ét tilfælde med ødem af cornea, cornea perforation, opticus atrofi og nethindeløsning (3,5 %).

Generelle gener ved administrationsstedet

Der er oplyst ændret differentiering (metaplasi) hos én patient (0,7 %).

Infektion

Der er oplyst hornhindeinfektion hos én patient (0,7 %).

Hud og bindevævsgener

Der er registreret subcutan blødning hos én patient (0,7 %).

Fagudvalget fremhæver, at hovedparten af bivirkningerne som forventet er lokale og håndterbare og påvirker det i forvejen afficerede øje.

Samlet vurdering af effektmålet ”bivirkninger”

Baseret på ovenstående betragtninger vedrørende de to måleenheder samt den kvalitative gennemgang af bivirkninger vurderer fagudvalget samlet, at Holoclar har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling, hvad angår bivirkninger. Dette anses som positivt, da sammenligningsgrundlaget er standard understøttende behandling. Fagudvalget fremhæver, at de fleste af de rapporterede bivirkninger ligeledes kan ses ved patienter, der modtager standard understøttende behandling, idet disse patienter har øget risiko for overfladerelaterede komplikationer.

Synsstyrken (vigtig)

Til belysning af synsstyrken anvendes HLSTM01 studiet [8]. Fagudvalget fremhæver jf. protokollen, at det er en mindre del af patienterne, der kun har en overfladisk skade, og som derved umiddelbart vil kunne få en effekt på synsstyrken. Derimod vil patienter med en stromal skade først forventes at have en effekt på synsstyrken ved en efterfølgende hornhindetransplantation. I HLSTM01 studiet havde 16,7 % kun en overfladisk skade.

Fagudvalget ønskede synsstyrken vurderet ved en ændring på 15 bogstaver på Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) skalaen. Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplevede ændring svarende til – 0,3 LogMAR enheder.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: synsstyrken

	Holoclar (HLSTM01)	Standard understøttende behandling (Klinisk erfaring)
Punkttestimat for forekomst	38,46 %	Ingen
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	-

*Ikke-kontrolleret retrospektivt studie (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

Ansøger har ikke opgjort effekten på synsstyrken på ETDRS-skalaen, men i stedet anvendt ”logarithm of the Minimum Angle of Resolution” (LogMAR). De ønskede 15 ETDRS-bogstaver svarer til -0,3 LogMAR enheder. Ansøger oplyser, at 38,46 % opnåede den ønskede forbedring.

Ifølge fagudvalget vil patienter, der modtager standard understøttende behandling, ikke opleve bedring over tid i synsstyrke.

Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på ovenstående effektestimater for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling. I og med fagudvalget på forhånd havde defineret, at en forbedring 10 %-point i synsstyrke ville udgøre en klinisk merværdi, vurderer fagudvalget, at dette er opnået. Fagudvalget vurderer, at der således er en merværdi ved behandling med Holoclar sammenlignet med standard understøttende behandling. Effektmålet "synsstyrke" vurderes dermed at have **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget ønskede livskvalitet belyst ved VFQ25. Ansøger oplyser, at der pågår et studie med indsamling af livskvalitetsdata i to post-marketingstudier; HOLOCORE studierne. Ansøger har således ikke indsendt data på effektmålet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes og kategoriseres som havende **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**.

Okulære symptomer (vigtig)

Datagrundlag for dette effektmål er HLSTM01 studiet.

Det forhåndsdefinerede grundlag for vurderingen var en forskel på 50 % på andelen af patienter, der opnåede symptomfrihed.

Tabel 7 – ændring af okulære symptomer fra baseline til 12 måneders kontrol

	Baseline	12 måneders kontrol	Ændring fra baseline til 12 måneders kontrol
Ingen smerte	90,4 %	93,3 %	2,9 %
Ingen svie	68,3 %	85,6 %	17,3 %

Ovenstående tabel viser, at størstedelen af patienterne ikke havde okulære symptomer svarende til skade på overfladen af hornhinden, jf. afsnit 6.1.1, hvorfor der heller ikke ses en stor ændring heri ved 12 måneders kontrol.

Ansøger har leveret data på de få patienter, der havde okulære symptomer ved baseline, dog med en bredere definition end efterspurgt. Antallet af patienter med okulære symptomer faldt betydeligt fra 40 patienter (38,5 %) ved baseline til 12 patienter (12,5 %) ved 12 måneders kontrol. Fagudvalget er dog forbeholdne for dette data, da det omhandler få patienter og en anden definition af okulære symptomer end efterspurgt.

Ifølge fagudvalget vil patienter, der modtager standard understøttende behandling, opleve en bedring i subjektive symptomer over tid og med lubrikerende behandling, hvilket ligeledes afspejles i baseline-karakteristika jf. ovenstående tabel. Fagudvalget vurderer dog, at patienter, der flere år efter skadens opståen fortsat har okulære symptomer, ikke vil opnå en bedring heri ved standard understøttende behandling. Det er således ikke muligt at vurdere en samlet effekt af standard understøttende behandling i forhold til okulære symptomer, da det blandt andet afhænger af tid fra skade.

Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på ovenstående effektestimater for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at Holoclar har **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi**

sammenlignet med standard understøttende behandling vedrørende okulære symptomer, da størrelsen på patientpopulationen ved effektestimaterne for Holoclar er lille og effekten af standard understøttende behandling er vanskelig at estimere.

6.1.3 Konklusion for det kliniske spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder Holoclar sammenlignet med standardbehandling til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger?

På baggrund af ovenstående vurderer fagudvalget, at Holoclar til patienter med moderat til alvorlig stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med standard understøttende behandling.

Tabel 8. Samlet vurdering af klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidenskvalitet
Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering (respons)	Kritisk	Vigtig	N/A
Bivirkninger	Kritisk	Ingen	N/A
Synsstyrke	Vigtig	Vigtig	N/A
Livskvalitet	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Okulære symptomer	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	N/A
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

Fagudvalgets samlede vurdering er baseret på den tilgængelige evidens, som samlet set indikerer en væsentlig behandlingseffekt med acceptable bivirkninger uden påvist risiko for donorøjjet, hvorfor Holoclar vurderes at have vigtig klinisk merværdi. Derudover har fagudvalget lagt vægt på følgende forhold ved vurderingen af Holoclar:

- Manglende behandlingstilbud til denne patientgruppe
- Den positive effekt af Holoclar i forhold til respons er konsistent med fagudvalgets kendskab til øvrig litteratur angående limbal stamcelleterapi [10–13].

Fagudvalget er opmærksom på, at evidenskvaliteten er meget lav, da det udelukkende består af retrospektive studier, der kun er delvis blindet, er uden sammenligning med en kontrolgruppe og har utilstrækkelig dataopfølgning. Fagudvalget anerkender, at det er vanskeligt at gennemføre placebokontrollerede studier af Holoclar grundet etiske årsager.

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget fortsat, at Holoclar har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at Holoclar ved LSCD med dyb stromal skade ikke i sig selv kan forventes at bedre synsstyrken, men at det giver mulighed for et sekundært kirurgisk indgreb i form af hornhinde-transplantation, der forudsætter normalt hornhindeepitel. I dansk klinisk praksis er det pt. ikke muligt at tilbyde behandling, der kan genskabe et stabilt hornhindeepitel.

Fagudvalget ønskede data på andelen af $\Delta Np63\alpha$ positive celler i donor-transplantat $> 3\%$. Jf. EPARen er kravet for andelen af $\Delta Np63\alpha$ positive celler i donor-transplantat $2,5-10,0\%$ [8]. Ansøger har ikke indleveret specifikke data herpå i HLSTM studierne. Således er det usikkert, hvor stor en andel af cellegrafterne, der ikke opfylder kvalitetskravet, og hvor patienterne derfor skal have taget mere end én biopsi.

I tilfælde af at Medicinrådet anbefaler Holoclar som mulig standardbehandling, fremhæver fagudvalget, at Holoclar ikke bør anvendes, før der klinisk er fuldkommen ro i det tilskadekomne øje, hvilket typisk vil være år efter skaden. Desuden vurderer fagudvalget, at behandling med Holoclar er en højt specialiseret behandling på linje med hornhindetransplantation.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at Holoclar til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger, giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

Se bilag 1 for fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi på subpopulationer.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af Holoclar til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger på fire subpopulationer. Se bilag 1.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ikke nogen behandlingsvejledning for limbal stamcellemangel.

11 Referencer

1. Vejvad J, Laursen N, Hjortdal JØ. Akut behandling af kemiske øjenskader. Ugeskr Læger. 2014;(august):1564–7.
2. Ætsskade på øjet [internet]. Lægehåndbogen. 2017 [citeret 20. december 2017]. s. 3. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oeje/tilstande-og-sygdomme/oejentraumer/aetsskade-paa-oejet/>
3. Dua HS, King AJ, Joseph A. PERSPECTIVE A new classification of ocular surface burns. Br J Ophthalmol. 2001;(85):1379–83.
4. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation: Holoclar Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells. 18 December 2014. 2014;EMA(December):EMA/CHMP/737422/2014.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Holoclar for treating limbal stem cell deficiency after eye burns. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2017.
6. Sarode GS, Sarode SC, Makhasana JS. Osteo-odonto-keratoplasty: A Review. J Clin Exp Ophthalmol. 2011;02(10).
7. Fadous R, Levallois-Gignac S, Vaillancourt L, Robert M-C, Harissi-Dagher M. The Boston Keratoprosthesis type 1 as primary penetrating corneal procedure. Br J Ophthalmol. 2015;99(12):1664–8.
8. European Medicines Agency EMA. Assessment report Holoclar International non-proprietary name: Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells. Bd. 44. London: European Medicines Agency; 2014.
9. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. N Engl J Med. 2010;363(2):147–55.
10. Holland EJ. Management of Limbal Stem Cell Deficiency: A Historical Perspective, Past, Present, and Future. Cornea. 2015;34 Suppl 10:S9-15.
11. Atallah MR, Palioura S, Perez VL, Amescua G. Limbal stem cell transplantation: current perspectives. Clin Ophthalmol. 2016;10:593–602.
12. Ramachandran C, Basu S, Sangwan VS, Balasubramanian D. Concise review: the coming of age of stem cell treatment for corneal surface damage. Stem Cells Transl Med. 2014;3(10):1160–8.
13. Haagdoorens M, Van Acker SI, Van Gerwen V, Ní Dhubhghaill S, Koppen C, Tassignon M-J, et al. Limbal Stem Cell Deficiency: Current Treatment Options and Emerging Therapies. Stem Cells Int. 2016;2016.

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Øjensygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Toke Bek Professor, overlæge, dr.med HD(O)	Lægevidenskabelige selskaber (LVS), formand for Dansk Oftalmologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Chris Bath Afdelingslæge, lektor ph.d.	Region Nordjylland
Anders Ivarsen Overlæge, lektor Ph.D.	Region Midtjylland
Jesper Pindbo Vestergaard Overlæge	Region Syddanmark
Torben Lykke Sørensen Professor, overlæge dr.med.	Region Sjælland
Jørgen Villumsen Overlæge, lektor dr.med.	Region Hovedstaden
Anne Fischer-Nielsen Overlæge, ph.d., Leder af Sektion for Stamceller og Celleterapi	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Mette Marie Hougaard Christensen Overlæge, ph.d	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Philip Højrizi Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
1 patient / patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Nicoline Kerzel Duel (projektgruppe) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Tenna Bekker (teamleder)

13 Bilag 1: Supplerende vurdering af klinisk merværdi og patientantal

Baggrund

Rådet vurderede på Medicinrådsmødet den 30. maj 2018, at Holoclar til limbal stamcellemangel har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling.

I forbindelse med behandlingen af et udkast til anbefaling vedr. Holoclar den 28. juni 2018 ønskede Rådet yderligere oplysninger. Rådet ønskede at vide, om den kliniske merværdi af Holoclar i følgende subpopulationer afviger fra den kliniske merværdi i den samlede population:

- Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. overfladisk læsion
- Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en overfladisk læsion.

Rådet ønskede desuden at vide, om den kliniske merværdi af Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation i følgende subpopulationer afviger fra den kliniske merværdi i den samlede population:

- Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. dyb stromal læsion
- Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en dyb stromal læsion.

Rådet ønskede desuden fagudvalgets estimater af patientantallet i de fire subpopulationer.

Definitioner

Udtrykket "uden funktionelt syn" defineres af fagudvalget som en synsstyrke $\leq 0,1$, som svarer til optagelseskriteriet i Dansk Blindesamfund. Med denne synsstyrke taler man om social blindhed, da dette giver problemer med at færdes socialt.

Fagudvalget har vurderet, hvor stor en andel af patienterne, der kan opnå en synsstyrke på $\geq 0,5$, hvilket svarer til grænsen for at kunne få kørekort.

I vurderingen af patienter uden funktionelt syn på begge øjne har fagudvalget forudsat, at patienten har et donoregnet øje uden funktionelt syn. Dette kan eksempelvis være et øje med amblyopi (nedsat syn uden noget kendt organisk grundlag), sygdomme i strukturerne bag hornhinden eller en hornhindeskade i optisk zone, der giver mulighed for at høste stamceller i hornhindens periferi.

Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidens

Fagudvalget vurderer, at ved overfladiske læsioner kan 70 % opnå en synsstyrke på $\geq 0,5$ efter behandling med Holoclar alene (ved en lokaliseret overfladisk skade vil visusbedring til $\geq 0,5$ forventes hos næsten alle patienter med succes af Holoclar. 72,1 % opnåede intakt epitel og fravær af neovaskularisering i Holoclar HLSTM01-studiet).

Fagudvalget vurderer endvidere, at ved dybe stromale skader kan 35-40 % opnå en synsstyrke på $\geq 0,5$ efter behandling med Holoclar og efterfølgende hornhindetransplantation (50-60 % (effekt af hornhindetransplantation) af de 70 %, der opnår intakt epitel og fravær af neovaskularisering ved behandling med Holoclar alene).

Fagudvalget tillægger det stor betydning, at Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) gør det muligt at gøre blinde patienter seende igen. Fagudvalget tillægger det desuden betydning, at Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) gør det muligt at forbedre synsstyrken hos patienter med betydeligt nedsat syn.

Fagudvalgets vurdering er:

- Holoclar giver en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidens kvalitet) til patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne.
- Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation giver en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidens kvalitet) til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne.
- Holoclar giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidens kvalitet) til patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje.
- Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidens kvalitet) til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje.

Patientantal

Fagudvalget har vurderet følgende:

- Det anslås, at fem personer om året rammes af limbal stamcellemangel, dvs. ca. en pr. million pr. år. Den samlede prævalens anslås at være 100 patienter, hvoraf cirka halvdelen forventes at være operationsegne.
- Hyppigheden af unilateralt synstab til visus < 0,1 er cirka 4-5 gange højere end hyppigheden af bilateralt synstab. Det vurderes, at dette også er tilfældet for patienter, der kvalificerer til behandling med Holoclar.
- 15 % forventes at have overfladisk skade (16,7 % er angivet i Holoclar HLSTM01-studiet).

	Patienter uden funktionelt syn på begge øjne		Patienter uden funktionelt syn på ét øje	
	Overfladisk læsion	Dyb stromal læsion	Overfladisk læsion	Dyb stromal læsion
Incidens	0,003 pr. million pr. år	0,017 pr. million pr. år	0,15 pr. million pr. år	0,83 pr. million pr. år
Prævalens	0-1 patienter	1-3 patienter	15 patienter	83 patienter
Operationsegne år 1	0-0,5 patient	0,5-1,5 patienter	7-8 patienter	41-42 patienter
Operationsegne år 2 og frem	0-1 patienter pr. år	0-1 patienter pr. år	0-1 patienter pr. år	2-3 patienter pr. år
Anslået fordeling	0,3 %	1,7 %	15 %	83 %

Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidens

Medicinerådet vurderer, at Holoclar til voksne med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger, giver en:

- **Stor klinisk merværdi** til patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidenskvalitet).
- **Stor klinisk merværdi** med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidenskvalitet).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidenskvalitet).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidenskvalitet).

For patienter uden funktionelt syn på begge øjne lægger Medicinerådet vægt på, at Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) gør det muligt at gøre blinde patienter seende igen.

For patienter med funktionelt syn på ét øje lægger Medicinerådet vægt på, at okulære gener og livskvalitet er særligt vigtige effektmål, og at begge effektmål er vurderet at have ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

14 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

14.1 Cochrane Risk of Bias

De tre upublicerede studier af Holoclar er vurderet med Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool.

HLSTM01

Bias	Risk of bias	Uddybning
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Serious 	Ikke justeret for potentiel confounding, da det er et single-arm studie. Risiko for co-interventioner.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Valget af deltagere var muligvis relateret til intervention og udfald, hvilket der ikke kunne justeres for i analyser.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Interventionen er klart defineret.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> No information 	Det rapporteres ikke, hvorvidt der er afvigelser fra den påtænkte intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	<p>Årsager til manglende data blev adresseret:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kun 133 af 219 behandlede patienter indgår i studiet grundet manglende vilje fra kliniske centre til at udlevere patientdata. Dog indsender alle centre, der indgår i studiet, data på alle behandlede patienter, hvilket fjerner bekymring om patientselektion på centerniveau. - To patienter modtager Holoclar, men inddrages ikke i ITT-populationen, tilsyneladende fordi de ikke har kontrolbesøg 6 måneder efter behandling. - Fem patienter i ITT-populationen havde store protokolafvigelser og blev ekskluderet fra PP-populationen.
Measured outcomes		
Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Uafhængig og blindet investigator vurderer Holoclars effekt.
Andre effektmål	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ingen blinding ved vurdering af effektmålene. Der er derved risiko for, at vurderingen af effekten påvirkes af viden om intervention.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ikke muligt at krydsreferere rapporterede effektmål med præspecificerede effektmål, men der er ikke noget, der indikerer, at selektion af rapporterede resultater har fundet sted.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	

HLSTM02

Bias	Risk of bias	Uddybning
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Serious 	Ikke justeret for potentiel confounding, da det er et single-arm studie. Risiko for co-interventioner.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Valget af deltagere var muligvis relateret til intervention og udfald, hvilket der ikke kunne justeres for i analyser.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Interventionen er klart defineret.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> No information 	Det rapporteres ikke, hvorvidt der er afvigelser fra den påtænkte intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Årsager til manglende data blev adresseret: - Der manglede dokumentation for biopsi og ACLSCT ved 2 patienter.
Measured outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ingen blinding ved vurdering af effektmålene. Der er derved risiko for, at vurderingen af effekten påvirkes af viden om intervention.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ikke muligt at krydsreferere rapporterede effektmål med præspecificerede effektmål, men der er ikke noget, der indikerer, at selektion af rapporterede resultater har fundet sted.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	

HLSTM03

Bias	Risk of bias	Uddybning
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Serious 	Ikke justeret for potentiel confounding, da det er et single-arm studie. Risiko for co-interventioner.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Valget af deltagere var muligvis relateret til intervention og udfald, hvilket der ikke kunne justeres for i analyser.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Interventionen er klart defineret.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> No information 	Det rapporteres ikke, hvorvidt der er afvigelser fra den påtænkte intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Det blev rapporteret, at der ikke var manglende data.
Measured outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ingen blinding ved vurdering af effektmålene. Der er derved risiko for, at vurderingen af effekten påvirkes af viden om intervention.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Ikke muligt at krydsreferere rapporterede effektmål med præspecificerede effektmål, men der er ikke noget, der indikerer, at selektion af rapporterede resultater har fundet sted.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	

14.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering (respons) - not measured									
1	-	Serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	-	Fagudvalget vurderer samlet, at Holoclar har vigtig klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling, hvad angår patienter, der oplever respons. Grundet manglende 5-årsoverlevelsesdata har fagudvalget vurderet, at Holoclar ikke kan tildeles stor merværdi ved dette effektmål.	Very low	CRITICAL
Bivirkninger - not measured									
3	-	Serious ^a	Not serious	Serious ^c	Serious ^d	-	Baseret på betragtninger vedrørende de to bivirknings-måleenheder samt en kvalitativ gennemgang af bivirkninger, vurderer fagudvalget samlet, at Holoclar har ingen klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling, hvad angår bivirkninger. Fagudvalget fremhæver, at de fleste af de rapporterede bivirkninger ligeledes kan ses ved patienter, der modtager standard understøttende behandling, idet disse patienter har øget risiko for overfladerelaterede komplikationer.	Very low	CRITICAL
Synsstyrken - not measured									
1	-	Serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	-	Fagudvalget vurderer på baggrund af ændring i LogMAR, at synsstyrken efter behandling med Holoclar har vigtig klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling. Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, er fagudvalgets vurdering baseret på effektestimater for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling.	Very low	IMPORTANT
Livskvalitet - not measured									
-	-	Serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	-	Ansøger har ikke indsendt data på effektmålet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes og kategoriseres som havende ikke-dokumenterbar klinisk merværdi.	Very low	IMPORTANT
Okulære symptomer - not measured									
1	-	Serious ^a	Serious ^b	Serious ^c	Serious ^d	-	Da der ikke foreligger noget komparativt datagrundlag, baseres fagudvalgets vurdering på effektestimater for Holoclar og fagudvalgets kliniske erfaring med standard understøttende behandling. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at Holoclar har ikke-dokumenterbar klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling vedrørende okulære symptomer, da patientpopulationen er lille og effekten af standard understøttende behandling er vanskelig at estimere.	Very low	IMPORTANT

- a. *Single arm study*
- b. *Ét studie for holoclar*
- c. *Indirekte sammenligning*
- d. *Indirekte naiv sammenligning uden estimat på sikkerhed*