

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende Holoclar som mulig standard- behandling til voksne patienter med moderat til alvorlig 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	10. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	10. oktober 2018
Dokumentnummer	27446
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg.....	7
8	Bilag	8

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** Holoclar som mulig standardbehandling til moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (LSCD) forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger til følgende patienter:

- Patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne.
- Patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne (med en efterfølgende hornhindetransplantation).

Behandling med Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) er hos disse patienter forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med standard understøttende behandling, der står i et acceptabelt forhold med den kliniske merværdi (stor).

Medicinrådet **anbefaler ikke** Holoclar som mulig standardbehandling til moderat til alvorlig LSCD forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger til følgende patienter:

- Patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje.
- Patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje (med en efterfølgende hornhindetransplantation).

Behandling med Holoclar (og evt. efterfølgende hornhindetransplantation) er hos disse patienter forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med standard understøttende behandling, der ikke står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi (ikkedokumenterbar).

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

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

- *Hos patienter uden funktionelt syn på ét øje med overfladisk læsion.*
- *Hos patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en overfladisk læsion.*
- *Hos patienter uden funktionelt syn på ét øje med en dyb stromal læsion.*
- *Hos patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en dyb stromal læsion.*

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Moderat til alvorlig LSCD nedsætter eller ophæver hornhindens mulighed for at hele op med dække af et normalt epitel. Hornhindens stroma kan ligeledes beskadiges. LSCD kan medføre betydeligt nedsat synsfunktion eller blindhed.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende Holoclar fra Chiesi den 23. november 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 13. april 2018.

Medicinrådet vurderede den kliniske merværdi den 30. maj 2018. Et udvidet fagligt clock-stop blev opstartet pga. et ønske om en revurdering af den kliniske merværdi.

Medicinrådet har, fra regnet clock-stoppet, gennemført vurderingen af Holoclar på 14 uger og 6 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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).
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidens kvalitet).
- **Ikkedokumenterbar 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 behandling med 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 ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

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

4 Høring

Chiesi har den 20. september 2018 indsendt et høringssvar, som opponerede imod kategoriseringen af Holoclar for de patienter, der har et funktionelt syn på ét øje (ikkedokumenterbar).

Medicinrådet besluttede på sit møde den 10. oktober 2018 at fastholde sin vurdering af klinisk merværdi.

Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med Holoclar er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med standard understøttende behandling. Meromkostningerne drives udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Holoclar. Hospitalsomkostninger har en meget lille betydning for resultatet.

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel med et begrænset samfundsperspektiv inklusiv lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger. Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af Holoclar, samt administration af Holoclar og standard understøttende behandling. Omkostninger forbundet med efterfølgende hornhindetransplantationer er medtaget i omkostningsmodellen.

Omkostningsanalyse

Nedenfor følger resultaterne af omkostningsanalysen baseret på apotekernes indkøbspris (AIP):

- De inkrementelle omkostninger ved behandling med Holoclar sammenlignet med standard understøttende behandling er 753.222 kr. per øje.
- De inkrementelle omkostninger ved behandling med Holoclar med efterfølgende hornhindetransplantation sammenlignet med standard understøttende behandling er 788.990 kr. per øje.

Amgros har indgået en aftale med Chiesi om indkøb af Holoclar til en aftalepris, som er lavere end AIP, hvilket påvirker resultaterne i moderat grad

Budgetkonsekvensanalyse

Med udgangspunkt i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for Holoclar estimeres det, at omkring 52 patienter potentielt kan tilbydes behandling med Holoclar år 1 og 6 patienter år 2. Ser man bort fra leverancekapacitet og antager, at alle 52 patienter behandles år 1, vil budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar være 6.4 mio. kr. for patienter med overfladisk læsion (uden hornhindetransplantation) og 34.3 mio. kr. for patienter med stromal læsion (inklusive hornhindetransplantation) sammenlignet med standard understøttende behandling år 1.

Med udgangspunkt i ansøgers maksimale leverancekapacitet på fem årlige behandlinger vil budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar inklusive hornhindetransplantation være 0,75 millioner kr. år 1, mellem 0,76 – 4,5 mio. kr. år 2 og mellem 0,76 – 4,6 mio. kr. år 3, sammenlignet med standard understøttende behandling.

Budgetkonsekvenserne ved behandling med Holoclar til patienter uden funktionelt syn på begge øjne vil svare til én patient per år, dvs. 0,75-0,79 millioner kr. per år afhængig af behov for efterfølgende behov for hornhindetransplantation.

Amgros' sundhedsøkonomiske analyse og beslutningsgrundlag er vedlagt som bilag 1 og 2.

Medicinrådet vurderer, at der er et acceptabelt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger, Holoclar forventes at have for behandling af patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger til patienter uden funktionelt syn.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de omkostninger Holoclar forventes at have for behandling af patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger til patienter med funktionelt syn på ét øje.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet vurderer, at blindhed er en grundlæggende livsbegrænsende tilstand, som Holoclar kan modificere. Derfor accepterer Medicinrådet de betydelige meromkostninger forbundet med behandlingen med Holoclar for de to populationer, der er uden funktionelt syn på begge øjne.

7 Sammensætning af fagudvalg

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
En patient / patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 2) Amgros' beslutningsgrundlag
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar som mulig standardbehandling til voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar som mulig standardbehandling til voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger

HOLOCLAR

PATIENTER MED MODERAT TIL ALVORLIG LIMBAL
STAMCELLEMANGEL FORÅRSAGET AF FYSISKE ELLER
KEMISKE OKULÆRE FORBRÆNDINGER

Opsummering

Baggrund

Holoclar er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Ca. 5 personer om året rammes af limbal stamcellemangel, og yderligere estimerer fagudvalget at prævalensen er ca. 100 patienter. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Holoclar til følgende subpopulationer:

- P1:** Voksne patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne.
- P2:** Voksne patienter med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne.
- P3:** Voksne patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje.
- P4:** Voksne patienter med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med Holoclar efterfølgende hornhindetransplantation sammenlignet med behandling med SOC er på 753.222 kr., og for patienter i behandling med Holoclar og som modtager efterfølgende hornhindetransplantation sammenlignet med behandling med SOC er meromkostningerne på 788.990 kr.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar til at være 0,75 mio. kr. år 1, mellem 0,76 – 3,8 mio. kr. år 2 og mellem 0,76 – 3,9 mio. kr. år 3, sammenlignet med SOC.

Konklusion

Amgros konkluderer, at behandling med Holoclar er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Holoclar.

Liste over forkortelser

LSCD	Limbal stamcellemangel (limbal stem cell deficiency)
AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
EMA	European Medicines Agency

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	11

4 Budgetkonsekvenser	12
4.1 Ansøgers estimater	12
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	12
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	12
4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse	13

5 Diskussion	14
---------------------	-----------

Referencer	15
-------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Chiesi Farmaceutici S.p.A
Handelsnavn:	Holoclar
Generisk navn:	Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller
Indikation:	Holoclar er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger
ATC-kode:	S01XA19

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	13-04-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	21-09-2018
Endelig rapport færdig:	26-09-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	5 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Holoclar er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (LSCD) forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Ca. 5 personer rammes årligt af limbal stamcellemangel i Danmark. Prævalensen er usikker men estimeres af fagudvalget at være ca. 100 patienter. Chiesi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af Holoclar og har den 13.04 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Holoclar som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. I forbindelse med behandlingen af et udkast til anbefaling vedr. Holoclar den 28. juni 2018 ønskede Medicinrådet yderligere oplysninger. Medicinrådet 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 og patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en overfladisk læsion. Medicinrådet 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 og patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en dyb stromal læsion. Som følge heraf har ansøger indsendt en ny ansøgning 21 september 2019. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Holoclar som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Holoclar med SOC, tilsvarende placebo.

1.2 Patientpopulation

I Danmark estimerer fagudvalget at ca. 100 patienter, som potentielt kan behandles med Holoclar. Den årlige incidens estimeres til ca. 5 patienter. Estimatet er et øjebliksbillede, da forekomsten afhænger af antallet af ulykker med termiske og kemiske øjenforbrændinger(1).

1.3 Behandling

Der er til dato ingen kurativ behandling der kan genetablere hornhindeepitelet og synsevnen. Nuværende behandling består af smøring, allogene serumøjendråber og bandage kontaktlinser

Behandling med Holoclar

Indikation

Holoclar er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger.

Virkningsmekanisme

Holoclar er ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller

Dosering

Mængden af celler, der skal administreres, afhænger af størrelsen (overflade i cm^2) på 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.

Administrationen skal efterfølges af en passende antibiotika- og antiinflammatorisk behandlingsplan.(2)

Komparator:

Nuværende behandling (SOC), tilsvarende placebo.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Holoclar til voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger sammenlignet med SOC:

P1: Voksne patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne.

P2: Voksne patienter med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne.

P3: Voksne patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje.

P4: Voksne patienter med en efterfølgende hornhindetransplantation til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Holoclar med behandling med SOC.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienterne i nævnte populationer.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder, og inkluderer omkostninger forbundet med anskaffelse af Holoclar, kirurgi, diagnostik, administration og opfølgning på øjenklinik. For patientpopulationerne hvor en hornhindetransplantation er relevant er dette inkluderet.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget forenklet, men Amgros vurderer at tilgangen er acceptabel, da meromkostningerne udelukkende drives af omkostningerne forbundet med Holoclar.

2.1.2 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af Holoclar, kirurgi, diagnostik, administration og opfølgning på øjenklinik. For patientpopulationerne hvor en hornhindetransplantation er relevant er dette inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt AIP for inkluderet lægemiddel.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 1: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Pakning	Pris
Holoclar	1 dosis levende vævskultur	709.000

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresumeeet.(2)

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger forbundet med øjenlægekonsultation, virologiske undersøgelser, biopsi, indsættelse af implantat og indsættelse hornhindetransplantat. Ressourceestimerne er baseret på ansøgers egne estimer og værdisat gennem DRG-takster, samt priser for virologiske undersøgelser via Statens Seruminstitut (SSI) og Odense Universitetshospital (OUH).

Virologiske undersøgelser inkluderer blodprøver for syfilis, hepatitis A-C og HIV.

Tabel 2: Hospitalsomkostninger, kr.

Procedure	Beskrivelse	Pris	Kilde
Øjenlægekonsultation	Konsultation med mindre undersøgelse	1.099	DRG 02PR01
	Konsultation med flere undersøgelser (Generel øjenundersøgelse, hornhinde topografi, undersøgelse af synsfelt)	1.522	DRG 02PO06
Virologiske undersøgelser	Syfilis, hepatitis A-C og HIV	6.326	SSI og OUH
Biopsi	Udtagelse af væv	4.749	DRG 02MP18
Procedure Holoclar	Indsættelse af Holoclar implantat	26.130	DRG 205
Hornhindetransplantation	Dækker procedure inkl. operationsstue og evt. seng i dagkirurgi	26.130	DRG 205

I de følgende tabeller gennemgås ansøgers ressourceestimer for nuværende praksis (SOC), Holoclar behandling af ét øje og hornhindetransplantation for et øje:

Tabel 3: Hospitalsomkostninger for Holoclar behandling - 1 øje, kr.

Ressource	Antal	Enhedsomkostning	Omkostning
Holoclar	1	709.000	709.000
Øjenlægekonsultation, flere us.	1	1.522	1.522
Øjenlægekonsultation, mindre us.	1	1.099	1.099
Virologiske undersøgelser	1	6.326	6.326
Biopsi	1	4.749	4.749
Procedure Holoclar	1	26.130	26.130
Øjenlægekonsultation, mindre us.	5	1.099	5.495
Øjenlægekonsultation, flere us.	1	1.522	1.522
I alt			755.843

Tabel 4: Hospitalsomkostninger for nuværende praksis (uden Holoclar), kr.

Ressource	Antal	Enhedsomkostning	Omkostning
Øjenlægekonsultation, flere us.	1	1.522	1.522
Øjenlægekonsultation, mindre us.	1	1.099	1.099
I alt			2.621

Tabel 5: Hospitalsomkostninger for hornhindetransplantation - 1 øje

Ressource	Antal	Enhedsomkostning	Omkostning
Øjenlægekonsultation, flere us.	1	1.522	1.522
Øjenlægekonsultation, mindre us.	1	1.099	1.099
Procedure hornhindetransplantation	1	26.130	26.130
Øjenlægekonsultation, mindre us.	5	1.099	5.495
Øjenlægekonsultation, flere us.	1	1.522	1.522

I alt			35.768
-------	--	--	--------

Amgros' vurdering

Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbrug og enhedsomkostninger virker plausible, på trods af begrænset evidens for indsendte estimater, hvilket medfører usikkerhed omkring hospitalsomkostningerne. Da hospitalsomkostningerne overordnet påvirker det samlede resultat i begrænset omfang, accepterer Amgros ansøgers tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelprisen, hvorfor Amgros accepterer at ansøger kun har indsendt følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenser og ikke på lægemiddelomkostningerne.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget og værdisætning af ressourceforbrug er sket i tråd med Amgros' vejledninger. Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbruget vurderer Amgros repræsenterer ressourceforbruget indenfor protokollens tidshorisont. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med Holoclar efterfølgende hornhindetransplantation sammenlignet med behandling med SOC er på 753.222 kr., og for patienter i behandling med Holoclar og som modtager efterfølgende hornhindetransplantation sammenlignet med behandling med SOC er meromkostningerne på 788.990 kr.

Tabellerne nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 6: Behandlingsomkostninger for Holoclar sammenlignet med SOC, kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Holoclar	Lægemiddel (AIP)	709.000
	Ydelser på hospital	46.843
	I alt	755.843
SOC	Lægemiddel	0
	Ydelser på hospital	2.621
	I alt	2.621
Inkrementel omkostning		<u>753.222</u>

Tabel 7: Behandlingsomkostninger for Holoclar + hornhindetransplantation sammenlignet med SOC, kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Holoclar	Lægemiddel (AIP)	709.000
	Ydelser på hospital	82.611
	I alt	791.611
SOC	Lægemiddel	0
	Ydelser på hospital	2.621
	I alt	2.621
Inkrementel omkostning		<u>788.990</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Holoclar pr. år med udgangspunkt i beskrivelse af antallet af patienter i bilag 1 i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for Holoclar(3). I alt estimeres at ca. 52 patienter potentielt kan tilbydes behandling med Holoclar år 1 og 6 patienter år 2.

Ansøger antager pga. kapacitetsbegrænsning i Holostem laboratoriet at kun én patient kan tilbydes behandling år 1, og efterfølgende år kan maksimalt 5 patienter tilbydes Holoclar behandling.

Tabel 8: Antallet af patienter som potentielt kan tilbydes Holoclar behandling.

	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 %

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

For den samlede population estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar til at være 0,75 mio. kr. år 1, og 3,8 mio. kr. år 2, og 3,9 mio. kr. i efterfølgende år.

Tabel 9: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling for den samlede population, AIP, mio. kr.

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	755.843	3.809.510	3.930.692
Anbefales ikke	2.621	13.105	13.105
Forskel	753.222	3.796.405	3.917.587

4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne ved behandling med Holoclar til patienter uden funktionelt syn på begge øjne, tilsvarende P1-2. Dette medfører en ændring i antallet af patienter, tilsvarende én patient pr. år. I dette scenarie estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar til at være 0,72 mio. kr. år 1, og 7,2 mio. kr. efterfølgende år.

Tabel 10: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling for den samlede population, AIP, mio. kr.

	År 1	År 2	År 3
Anbefaling	755.843	761.189	762.155
Anbefales ikke	2.621	2.621	2.621
Forskel	753.222	758.568	759.534

5 DISKUSSION

Behandling med Holoclar er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Holoclar. Hospitalsomkostninger har en meget lille betydning for resultatet.

Amgros vurderer at den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar til behandling af limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/7442/protokol-holoclar-limbal-stamcellemangel-10.pdf>
2. EMA - European Medicines Agency. Holoclar Summary of Product Characteristics (SPC). 2017;39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002450/human_med_001844.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar til behandling af limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger v.1.1. 2018;1–14. Available from: http://medicinraadet.dk/media/9828/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-holoclar-til-behandling-af-limbal-stamcellemangel-foraarsaget-af-fysiske-eller-kemiske-okulaere-forbraendinger_vers11.pdf



REGIONERNES

LÆGEMIDDELORGANISATION

AMGROS I/S

DAMPFÆRGEVEJ 27-29

2100 KØBENHAVN Ø

TLF: 8871 3000

WWW.AMGROS.DK

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af Holoclar til mulig standardbehandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-10-2018
Firma	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Lægemiddel	Holoclar
Indikation	Holoclar er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at Holoclar **anbefales** som mulig standardbehandling til:
 - Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en overfladisk læsion (P1)
 - Patienter uden funktionelt syn på begge øjne, hvoraf det ene øje har en dyb stromal læsion (P2)
- Det indstilles at Holoclar **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til:
 - Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. overfladisk læsion (P3)
 - Patienter uden funktionelt syn på ét øje pga. dyb stromal læsion (P4)

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at behandling med Holoclar til voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger og manglende funktionelt syn på begge øjne har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med SOC. Behandling med Holoclar er forbundet med meromkostninger sammenlignet med SOC. Amgros vurderer at meromkostningerne er acceptable sammenlignet med en stor klinisk merværdi.

For patienter med funktionelt syn på et øje har Medicinrådet vurderet har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**. Amgros vurderer at meromkostningerne **ikke** er acceptable sammenlignet med en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

Amgros har indgået en aftale med Chiesi Farmaceutici S.p.A. om indkøb af Holoclar til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Holoclar.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Patienter	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
Holoclar	SOC	P1 & P2	Stor klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
Holoclar	SOC	P3 & P4	Ikke dokumenterbar	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Holoclar påvirker nedenstående resultater i høj grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne betydeligt mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Holoclar er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Holoclar	SOC	753.222 kr.
Holoclar + hornhindetransplantation	SOC	788.990 kr.

Budgetkonsekvenser

Ansøger estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Holoclar pr. år med udgangspunkt i beskrivelse af antallet af patienter i bilag 1 i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for Holoclar. I alt estimeres at ca. 52 patienter potentielt kan tilbydes behandling med Holoclar år 1 og 6 patienter år 2. Ansøger har indsendt en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne ved behandling med Holoclar til patienter uden funktionelt syn på begge øjne, tilsvarende P1-2. Dette medfører en ændring i antallet af patienter, tilsvarende én patient pr. år.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar, inklusiv hornhindetransplantation, til at være 0,75 mio. kr. år 1, mellem 0,76 – 4,5 mio. kr. år 2 og mellem 0,76 – 4,6 mio. kr. år 3, sammenlignet med SOC. Tallene afspejler Chiesi Farmaceutici S.p.A. maximale leverancekapacitet på 5 årlige behandlinger.

Hvis alle patienter behandles år 1, vil budgetkonsekvenserne for at behandle med Holoclar være 6.4 mio. kr. for P1 og P3 (uden hornhindetransplantation) og 34.3 mio. kr. for P2 og P4 (inklusiv hornhindetransplantation) sammenlignet med SOC.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Chiesi Farmaceutici S.p.A. om en rabat på Holoclar. Aftalen gælder indtil 31.12.2019 med mulighed for forlængelse.

20. september 2018

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø

Attn.: Jette Østergaard Rathe

**Høringssvar
Vedr. Medicinrådets kategorisering af Holoclar®**

Chiesi takker for muligheden for at afgive høringssvar vedr. Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for Holoclar®.

Chiesi anerkender Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af Holoclar som 'Stor klinisk merværdi' til:

Sub-gruppe 1: patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidens kvalitet).

Sub-gruppe 2: patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne (meget lav evidens kvalitet).

Chiesi noterer sig, at Holoclar® for sub-grupperne 3 & 4 kategoriseres af Medicinrådet til forskel fra fagudvalget som havende 'Ikke dokumenterbar klinisk merværdi' til:

Sub-gruppe 3: patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidens kvalitet)

Sub-gruppe 4: patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje (meget lav evidens kvalitet).

Chiesi noterer sig yderligere, at Medicinrådet lægger vægt på, at okulære gener og livskvalitet er særlige vigtige effektmål for patienter med funktionelt syn på ét øje (sub-gruppe 3 & 4), og at begge effektmål er vurderet at have 'ikke dokumenterbar klinisk merværdi' for patienter med funktionelt syn på ét øje (sub-gruppe 3 & 4).

Okulære gener og livskvalitet

Problemstillingen i forhold til Medicinrådets vurdering af Holoclar's behandlingsmæssige fordele hos patienter med funktionelt syn på ét øje (unilaterale patienter, sub-gruppe 3 & 4) synes at være relateret til det faktum, at:

- Medicinrådet har besluttet ikke at overveje, at en forbedring af synet i det berørte øje som en potentiel fordel. Medicinrådet har valgt kun at fokusere på QoL og symptomreduktion som effektmål for sub-gruppe 3 & 4.

Chiesi mener ikke, at denne vurdering giver et retmæssigt billede af den behandlingsmæssige værdi af Holoclar® for sub-gruppe 3 & 4.

Forbedring af synet også for patienter med unilateral sygdom forventes at udgøre en fordel, da syn og QoL er tæt forbundet, hvilket er demonstreret i nyere undersøgelse publiceret af Vashist P, et. al. Br J Ophthalmol. 2016; 100: 588. Population-based assessment of vision-related quality of life in corneal disease: results from the CORE study (1). Dette studium påviser en signifikant svækkelse af synsrelateret QoL også hos patienter med unilateral hornhinde sygdom sammenlignet med sunde kontroller.

Vurdering af Holoclar's effekt på okularære symptomer 'som ikkedokumenterbar klinisk merværdi for patienter med funktionelt syn på ét øje (sub-gruppe 3 & 4)', er en meget konservativ antagelse i Chiesi's opfattelse.

Faktisk vurderede fagudvalget også, at patienter, der fortsat har øjensymptomer flere år efter skadens indtræden, ikke opnår en forbedring ved standard understøttende behandling.

De patienter, som blev inkluderet i effektstudiet HLSTM01, blev behandlet med Holoclar mange år efter skadens indtræden (Median tid fra skade rapporteret ved baseline i HLSTM-01 er 10,3 år, Holoclar EPAR s. 37 (2)):

Table 4 – Time elapsed since injury

Time since injury in months (years)	HLSTM01 (n=104)
Mean	220.7 (18.4 yrs)
Median	123.0 (10.3 yrs)
SD	206.7 (17.2 yrs)
Range	7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)
Missing	1

De forbedringer, der observeredes efter behandling med Holoclar i denne population understøtter en fordel ift. standard understøttende behandling. Disse resultater kan ses i EPAR for Holoclar paragraf 2.5. samt i vores endelig ansøgning dateret 12. april 2018.

Ydermere har fagudvalget 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 og dermed en øget livskvalitet.

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 (sub-gruppe 1, 2, 3 & 4) med succes af Holoclar. 72,1 % opnåede intakt epitel og fravær af neovaskularisering i Holoclar HLSTM01-studiet).

Klinisk datagrundlag

Chiesi ønsker ligeledes at gøre opmærksom på, at de kliniske effektdata på Holoclar primært er baseret på behandling af patienter med unilateral LSCD. 92 af de 104 fra HLSTM01 effektstudiet er inkluderet i RAMA et al publikation, som yderligere inkludere 20 patienter, dvs. i alt 112 patienter. Baseline karakteristika for disse patienter er præsenteret i RAMA et al appendix (3). Som det kan ses af baseline karakteristika er 87,5 % af patienterne unilaterale patienter. Således er resultaterne fra HSTM01 primært baseret på unilaterale patienter, hvilket er patienter relaterende til sub-gruppe 3 & 4.

Medicinerrådet skriver desuden i sin vurdering (side 14) '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 sensitivitetanalyse, 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.'

Det er ikke korrekt, at 'dette estimate kan dog ikke verificeres'. Vi henviser til side 37 i EPAR for Holoclar: 'Using a zero imputation method for handling missing values, treatment success, based on the composite efficacy endpoint of reduction in CNV and epithelial defects, was reported in 75 patients (72.1%) and failures were reported in 29 patients (27.9%), with an overall 95% confidence interval (CI) for success of 62.5 - 80.5% and a p-value<0.001. A sensitivity analysis performed for the observed cases only (i.e. without missing cases, n=99) confirmed these results. Furthermore, when analysing only patients with LSCD due to ocular burns, a success rate of 74.5% was observed, which is consistent with the ITT population. For patients with repeated Holoclar treatment, 91.7% of cases had a successful clinical outcome.'

Konklusion: Værdien af Holoclar's forbedring af synet for patienter med overfladisk skade, sub-gruppe 3 & 4, bør anerkendes på lige fod med patienterne i sub-gruppe 1 & 2

Chiesi's produktionskapacitet

Chiesi gør desuden Medicinerrådet opmærksom på, at produktionskapaciteten for Holoclar ligger på en årlig produktion af Holoclar på maksimalt 5 stk Holoclar til Danmark. Øges produktionsenheden,

Holostems' produktionskapacitet i fremtiden, vil det maksimalt være muligt at levere 10 stk Holoclar til Danmark. Det vil således ikke være muligt at behandle mere 5 patienter med Holoclar om året mange år fremadrettet, hvilket er væsentligt under det antal patienter, som nævnes som populationsstørrelse per år i fagudvalgets tabel:

	Patienter uden funktionelt syn på begge øjne		Patienter uden funktionelt syn på ét øje	
	Overfladisk læsion	Dyb stromal læsion	Overfladisk læsion	Dyb stromal læsion
Sub-gruppe	1	2	3	4
Incidens	0,003 per million/år	0,017 per million/år	0,15 per million/år	0,83 per million/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/år	0-1 patienter/år	0-1 patienter/år	2-3 patienter/år
Anslået fordeling	0,3%	1,7%	15%	83%

Dvs. Chiesi vil maksimalt kunne levere Holoclar til 5 patienter per år uden funktionelt syn på et øje.

Med hensyn til patienter uden funktionelt syn på begge øjne (sub-gruppe 1 & 2) findes der ingen patienter i Danmark i dag, så vidt Chiesi ved, hvilket gør en begrænsning til Standard of Care (SOC) alene for sub-gruppe 1 og 2 til en rent akademisk øvelse uden relevans for den samlede patientgruppe med LSCD.

Konklusion

Ud fra ovenforstående argumentation anbefaler Chiesi, at Medicinrådet følger fagudvalgets konklusioner og forslag til kategorisering af Medicinsk merværdi:

Sub-gruppe 1: Holoclar giver en stor klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidenskvalitet) til patienter med en overfladisk læsion uden funktionelt syn på begge øjne. (kategori 1)

Sub-gruppe 2: Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation giver en stor klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidenskvalitet) til patienter med en dyb stromal læsion uden funktionelt syn på begge øjne. (kategori 1)

Sub-gruppe 3: Holoclar giver en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidenskvalitet) til patienter med en overfladisk læsion med funktionelt syn på ét øje. (kategori 2)

Sub-gruppe 4: Holoclar samt efterfølgende hornhindetransplantation giver en vigtig klinisk merværdi sammenlignet med standard understøttende behandling (meget lav evidenskvalitet) til patienter med en dyb stromal læsion med funktionelt syn på ét øje. (kategori 2)

Såfremt I har spørgsmål, er I velkomne til at kontakte undertegnede på telefon (2835 3326) eller e-mail (a.heyman@chiesi.com).

Med venlig hilsen

Anette Heymann, cand.pharm., HD(A)
Rare Diseases Manager, Nordics

1 References

- (1) Vashist P, et. al. Br J Ophthalmol. 2016; 100: 588. Population-based assessment of vision-related quality of life in corneal disease: results from the CORE study.
- (2) EPAR,2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002450/WC500183406.pdf
- (3) Rama, P., Matuska, S., Paganoni, G., Spinelli, A., De Luca, M., & Pellegrini, G. (2010). Limbal StemCell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. N Engl J Med, 363:147-55, Appendix.

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 karnydannelse. 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. Synstabet 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 øjensygdomme 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 væsentligheds kriterier. 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 ($\Delta Np63\alpha$ 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 beskedne 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 evidenskvalitet) 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 evidenskvalitet) 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 evidenskvalitet) 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 evidenskvalitet) 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*

Application for the assessment of clinically added value of Holoclar for Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency (defined by the presence of superficial corneal neovascularisation in at least two corneal quadrants, with central corneal involvement, and severely impaired visual acuity), unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns. A minimum of 1 - 2 mm² of undamaged limbus is required for biopsy.

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	14
4.2	Main characteristics of included studies	14
5	Clinical questions.....	16
5.1	Intact epithelial barrier and no neovascularization & survival curve.....	16
5.1.1	Presentation of relevant studies	16
5.1.2	Results per study	18
5.1.3	Comparative analyses.....	22
5.2	Share of patients, who experiences SAEs.....	22
5.2.1	Presentation of relevant studies	22
5.2.2	Results per study	22
5.2.3	Comparative analyses.....	25
5.3	Visual Acuity	26
5.3.1	Presentation of relevant studies	26
5.3.2	Results per study	26
5.3.3	Comparative analyses.....	27
5.4	QoL.....	28
5.4.1	Presentation of relevant studies	28
5.4.2	Results per study	28
5.4.3	Comparative analysis.....	28
5.5	Ocular symptoms (Pain & Burning)	28
5.5.1	Presentation of relevant studies	28
5.5.2	Results per study	29
5.5.3	Comparative analysis.....	30
6	References	31
7	Appendices	32

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Anette Heymann
Title	Rare Diseases Manager, Nordics
Area of responsibility	Marketing, Sales, Market Access
Phone	+45 2835 3326
E-mail	a.heyman@chiesi.com
Name	Patrick Svarvar
Title	Business Unit Director Specialty Care and Rare Diseases, Nordics
Area of responsibility	Marketing, Sales, Market Access
Phone	+46 70-965 10 35
E-mail	p.svarvar@chiesi.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical product

Proprietary name	Holoclar 79,000-316,000 cells/cm ² living tissue equivalent
Generic name	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells (SPC)
Marketing authorization holder in Denmark	Chiesi Farmaceutici SPA, Via Palermo 26/A, 43122, Parma, Italien Telefon: +3905212791 Fax: +390521 774468 E-mail: info@chiesigroup.com
ATC code	S01XA19
Pharmacotherapeutic group	Ophthalmologicals, other ophthalmologicals
Active substance(s)	Ex vivo expanded autologous human corneal epithelium containing stem cells
Pharmaceutical form(s)	Living tissue equivalent. Transparent, circular sheet.
Mechanism of action	The mechanism of action of Holoclar is the replacement of corneal epithelium and lost limbal stem cells in patients in which the limbus has been destroyed by ocular burns. During the corneal repair process, the administered stem cells are intended to partially multiply, differentiate and migrate to regenerate corneal epithelium, as well as maintaining a reservoir of stem cells that can continually regenerate the corneal epithelium.
Dosage regimen	The amount of cells to be administered is dependent on the size (surface in cm ²) of the corneal surface. Each preparation of Holoclar contains an individual treatment dose with sufficient number of cells to cover the entire corneal surface. The recommended dose of Holoclar is 79,000 - 316,000 cells/cm ² , corresponding to 1 cm ² of product/cm ² of defect. Each preparation of Holoclar is intended as a single treatment. The treatment may be repeated if considered indicated by the treating physician. The administration should be followed by an appropriate antibiotic and anti-inflammatory treatment schedule, as recommended by the physician
Therapeutic indication relevant for assessment (as	Treatment of adult patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency (defined by the presence of superficial corneal neovascularisation in at least two

defined by the European Medicines Agency, EMA)	corneal quadrants, with central corneal involvement, and severely impaired visual acuity), unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns. A minimum of 1 - 2 mm ² of undamaged limbus is required for biopsy.
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each preparation of Holoclar contains an individual treatment dose with sufficient number of cells to cover the entire corneal surface. Holoclar is supplied as one individual treatment dose contained in a screw-cap container. Each container contains 3.8 cm ² of autologous human corneal epithelium attached on a fibrin support and covered with transport medium. The container is put in a secondary plastic container which is then put in a sealed sterile plastic bag. The sealed bag is put in a non-sterile, thermally insulated box for organ transportation with a temperature monitor. Finally, the thermally insulated box is put in a zipped sealable bag for transportation.
Orphan drug designation	On 7 November 2008, orphan designation (EU/3/08/579) was granted by the European Commission to Chiesi Farmaceutici S.P.A., Italy, for Holoclar

2 Abbreviations

ACLSCT	Autologous Cultured Limbal Stem Cell Transplantation
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
BCVA	Best Corrected Visual Acuity
CI	Confidence Interval
CHMP	Committee for Medicinal Product for Human Use
CNV	Corneal Neovascularisation
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
FC	Finger Count
GMP	Good Manufacturing Practice
HM	Hand Movement
HRQoL	Health-Related Quality of Life
ITT	Intent-to-Treat
LP	Light Perception
LSCD	Limbal Stem Cell Deficiency
PP	Per Protocol
SAE	Serious adverse event
VA	Visual Acuity

3 Summary

Limbal stem cell deficiency (LSCD) is caused by an injury (such as a chemical or physical burn) to the source of limbal stem cells, which interrupts the renewal and replacement of the surface of the cornea. LSCD can either be unilateral (in 1 eye) or bilateral (in both eyes). LSCD can be life-changing: in addition to visual impairment, the condition is associated with high levels of pain, burn and photophobia. LSCD also represents a major psychological burden, both from the trauma of the original incident and the ongoing management of eye disfigurement. The highly visible nature of the injury can also impair a person’s confidence and cause social isolation. Some people with LSCD are unable to continue working because of the physical or psychological effects. LSCD can be a life-changing and severely debilitating condition.

The aim of treatment for LSCD is to restore the surface of the eye, achieve corneal clarity and improve visual acuity.

Given the limitations of the available treatments for LSCD patients, new solutions have been explored. The notion that limbal cultures contain stem cells inspired the first therapeutic use of such cultures for the regeneration of a corneal epithelium (4). This technology significantly reduced the size of limbal withdrawal from the donor eye and, more importantly, allowed permanent regeneration of a fully functional corneal epithelium in patients with LSCD (4, 6).

Holoclar® was developed and Holoclar® is the only good manufacturing practice (GMP) approved medicinal product for the transplantation of ex vivo expanded autologous limbal stem cells from the fellow eye of the selected patients with long-term efficacy and safety data supported by a large data set for LSCD due to ocular burns.

Holoclar® is indicated for the treatment of patients with moderate to severe limbal stem cell deficiency, unilateral or bilateral, due to physical or chemical ocular burns.

The evidence for Holoclar comprised 3 studies with follow-up of 12 months or less (HLSTM01, HLSTM02 and HLSTM04) and 5 studies with follow-up of 12 months up to 14.5 years (2, 3, 4, 5, 6).

Two separate retrospective studies were conducted to evaluate the efficacy and safety profile of the product, (HLSTM01, HLSTM02). The data has been confirmed with HLSTM04 clinical study (1).

Efficacy was defined as the rate of success of transplantations, based on stable corneal epithelium without significant recurrence of neovascularization at 12 months post-intervention, whereas safety was mainly defined as the long-term safety of Holoclar® transplantation as occurrence of adverse events, number of subjects experiencing and adverse events and adverse reactions (HLSTM01, 2012) (HLSTM02, 2012). The main results of the efficacy and safety analysis are summarized below (1):

Primary efficacy analysis		Summary of adverse event started after transplantation	
HLSTM01, 2012	IIT (N=104)	N of transplants	
		HLSTM01	HLSTM02
Success	75 (72.1%)	113	29
Failure	29 (27.9%)		
		AEs	73 (64.6%)
		ADRs	19 (16.8%)
		SAEs	10 (8.85%)
			6 (20.7%)

AEs, adverse events; ADRs, adverse drug reactions; SAEs, Severe adverse events

- Donor eye: Risk of damage to donor eye was assessed in retrospective studies not as a separate specific endpoint but as part of the Adverse Events reporting process. No adverse events to donor eye were reported by investigators in HLSTM01 and 02 and 04 studies. There is no specific information on donor eye AEs neither in CSR and EPAR, since no formal evaluation was included in the protocol apart from general recording of adverse events (and no AEs related to donor eye associated with Holoclar procedure were reported by investigators).
- Pooling data: Even though criteria to assess efficacy in terms of corneal neovascularization applied in HLSTM04 were coherent with HLSTM01 study, no formal definition of primary efficacy outcome was included in this retrospective study protocol and evaluation of efficacy was performed not at 1-years post-intervention, as for HLSTM01 study, but at 3 months and last available follow-up visits. For the majority of the patients included in HLSTM04 no efficacy data were available at 1-year post-intervention as the median follow-up was 7.2 months (range: 3-26 months). For this reason HLSTM04 was considered mainly a supportive study and no pooling of data of HLSTM01 and 04 was performed.
- 5-year survival curve: At this moment we do not have data on this – our statistical department will in see if any data can be retrieved to do a kind of 5-year survival curve. However, it will almost for sure not be a Kaplan Meyer curve. We hope to have some data in house at the hearing phase.

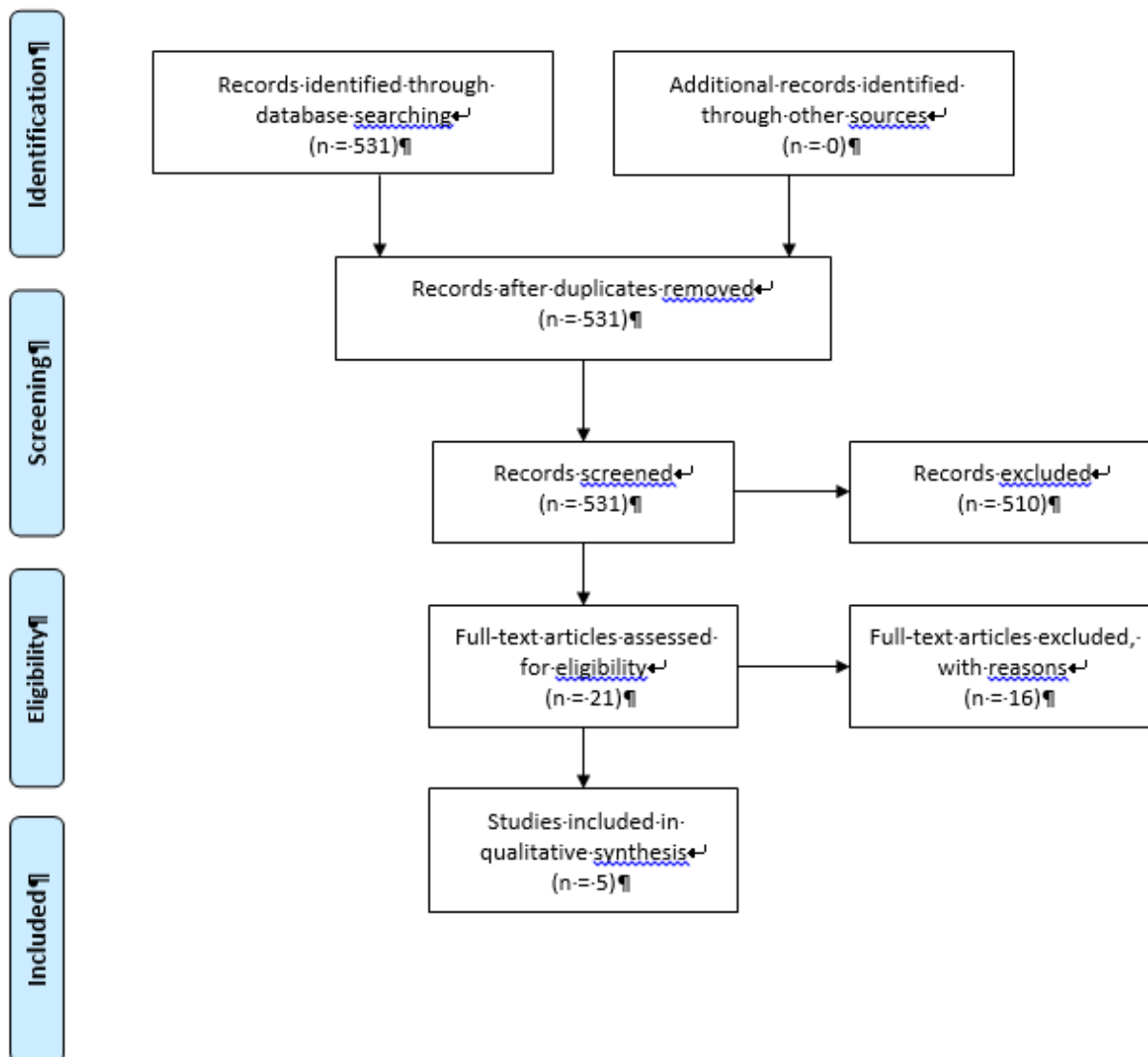
4 Literature search

The literature search on Holoclar for the treatment of LSCD was carried out on MEDLINE and CENTRAL databases. Figure 1 shows the PRISMA flowchart including the exclusion criteria and the records selected.

FIGURE 1: PRISMA FLOWCHART FOR HOLOCLAR



PRISMA 2009 Flow Diagram



The following full references were considered:

- Pellegrini, G et al. Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. *Regen Med.* 2013; 8(5):553-67 (4).
- Marchini, G et al. Long-term effectiveness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patients with limbal stem cell deficiency due to chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol.* 2012;40(3):255-67 (2).
- Rama, P et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med.* 2010; 363(2):147-55 (6).
- Rama, P et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation.* 2001;72(9):1478-85 (5).
- Pellegrini, G et al. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet.* 1997;349(9057):990-3 (3).

Below we report a summary of key-results and methodology for each of the above-mentioned papers as general supportive information and to show general coherence of reported results compared to those reported in studies HLSTM01, 02 and 04 that we will present in more details in paragraph 5.

We will not provide a more detailed description of above-mentioned published papers for two main reasons:

- Methodology applied to determine success in those studies was not fully coherent (differently from study HLSTM01) with criteria set in the Medical Council protocol
- Most of the patients whose results were included in the biggest of those papers (Pellegrini Reg Med 2013) were overlapping with those included in study HLSTM01 and HLSTM02 that were however applying a different methodological approach coherent with EMA requirements and with critical efficacy measurements proposed in the MC protocol.

The only exception in terms of providing more detailed description of data from published literature is performed for the Rama 2010 paper, since this is reporting additional information on long-term results following Holoclar therapy, that were considered useful to integrate data available from HLSTM01, 02 and 04 for what concerned the first of the efficacy measurements included in the Medicinal Councils protocol: stable corneal epithelium and absence of neovascularization.

Author, Journal, Year (Study name)	Study location, design, and duration	Interventions	Primary outcomes	Duration of follow-up	Primary outcome results
Marchini, Clin Experiment Ophthalmol 2012 ⁷⁵ (2)	Italy, prospective, non-comparative interventional case series in patients with severe unilateral LSCD, 12- 50 months	Ex vivo cultured ACLSCT (n=16)	Clinical parameters of LSCD (stability/transparency of the corneal epithelium, superficial corneal vascularisation and pain/photophobia), VA, cytokeratin expression on impression cytology specimens and histology on excised corneal buttons	12-50 months	Evaluation of the 16 patients showed that 10 (62.6%) experienced complete restoration of a stable and clear epithelium and 3 (18.7%) had partially successful outcomes (re-appearance of conjunctiva in some sectors of the cornea and instable corneal surface). Graft failure (no change in corneal surface conditions) was seen in three (18.7%) patients.
Pellegrini, Lancet 1997 ⁷⁶ (3)	Italy, proof of concept in unilateral severe LSCD due to chemical burns, >2 years	Ex vivo cultured ACLSCT (n=2)	Restoration of the corneal surface and long-term stability, symptoms and VA	>2 years	In the first patient, 2 weeks after grafting of cultures, the cornea was covered with a transparent normal-looking epithelium and fluorescein revealed minimal punctate staining. BCVA was 0.7 in the first patient, who had previously only been able to see hand movements. PKP was performed in this patient.

Author, Journal, Year (Study name)	Study location, design, and duration	Interventions	Primary outcomes	Duration of follow-up	Primary outcome results
					The second patient had one previously failed autograft and two failed allografts. At admission, there was severe vascularisation, persistent ulceration, tremendous discomfort, stromal melting, and hardly any vision. After the grafting of cultured epithelium, there was reconstitution of a stable and transparent corneal epithelium, absence of vascularisation with negative fluorescein staining and improvement in comfort were identical to those obtained in patient 1. Vision improved from near blindness to counting fingers at 1 metre. Both patients were clinically stable after >2 years.
Pellegrini, Regen Med 2013 ⁷⁷ (4)	Italy, long-term multicentre prospective study in total unilateral LSCD	Ex vivo cultured ACLSCT (n=152)	Full success (all symptoms had disappeared and a transparent, avascular and stable corneal surface had been restored),	8 years (5.10-14.5 years)	Full success, partial success and failure was achieved in 66%, 19% and 15% of eyes, respectively.

Author, Journal, Year (Study name)	Study location, design, and duration	Interventions	Primary outcomes	Duration of follow-up	Primary outcome results
	due to ocular burns (n=144; 94.7%) and other causes (n=8; 5.3%)		partial success (most symptoms had disappeared but superficial NV had occurred, even if only sectorial) and failure (persistence of symptoms, recurrent epithelial defects, pannus and inflammation) VA Safety		Because of stromal scarring, the treatment did not significantly improve patients' mean \pm SD VA (from 0.05 ± 0.09 [median: 0.02] to 0.15 ± 0.22 [median: 0.02]). In 56 patients who received DALK after grafting, VA improved from 0.02 to 0.60. No AEs related to the feeder layer have been observed and the regenerated epithelium was completely devoid of any 3T3-J2 contamination.
Rama, Transplantation 2001 ⁷⁸ (5)	Italy, multicentre study in a homogeneous patient population with total (n=15) or severe (n=3) unilateral LSCD due to chemical burns, 12-27 months	Ex vivo cultured ACLSCT (n=18)	Restoration of the corneal surface and long-term stability, symptoms, VA	12-27 months	Fibrin-cultured limbal stem cells were successful in 14/18 patients (78%). Re-epithelialisation occurred within the first week. Inflammation and vascularisation regressed within the first 3-4 weeks. By the first month, the corneal surface was covered by a transparent, normal-looking epithelium. At 12-27 months follow-up, corneal surfaces were clinically and cytologically stable. All patients reported a

Author, Journal, Year (Study name)	Study location, design, and duration	Interventions	Primary outcomes	Duration of follow-up	Primary outcome results
					stable improvement of their symptoms: burning, pain and photophobia. Three patients had PKP approximately 1 year after restoration of their corneal surface. In the successful grafts, the VA improved from light perception or counting fingers to VA ≥ 0.2 in 7/14 patients (50%) and VA ≥ 0.1 in 10/14 (71%).
Rama, N Engl J Med 2010 ⁷⁹ (6)	Italy, retrospective analysis of patients with severe or total, unilateral or partial LSCD due to ocular burns, 9 years	Ex vivo cultured ACLSCT (n=112 patients; 113 eyes)	Successful: Resolution of symptoms and restoration of a transparent, avascular and stable corneal surface as assessed by investigator Partially successful: symptoms had disappeared but superficial NV had recurred, even if it was not as extensive as at the time of admission Failure: presence of symptoms, recurrent epithelial defects,	1 year	First graft: Success (n=number of eyes): n=73 (68.2%) Partial success: n=18 (16.8%) Failure: n=16 (15.0%) Second graft: Success: n=9 (75.0%) Partial success: n=2 (16.7%) Failure: n=1 (8.3%) Final outcome:

Author, Journal, Year (Study name)	Study location, design, and duration	Interventions	Primary outcomes	Duration of follow-up	Primary outcome results
			pannus, and inflammation at 1 year		<p>Success: n=82 (76.6%)</p> <p>Partial success: n=14 (13.1%)</p> <p>Failure: n=11 (10.3%)</p> <p>After grafting, 46 patients underwent PKP (89%), DALK (9%) or phototherapeutic keratectomy (2%) to replace the damaged stroma.</p> <p>Before this study, BCVA was <0.1 (i.e. light perception, hand movement and counting fingers) in 88.5% of the patients and was 0.1-0.5 in 11.5% of the patients. After grafting and corrective surgical procedures (n=46), permanent recovery of VA \geq0.6 (range, 0.6 to 1.0) was attained in 21 patients and VA up to 0.5 in the remaining 25 patients. Overall, in the patients with successfully or partially successfully grafts (n=96), 58 achieved a VA \geq0.2 (60%).</p>

Exclusion with reasons

The following full references were excluded with the following reasons:

Pellegrini G et al. Eyes on the Prize: Limbal Stem Cells and Corneal Restoration Cell Stem Cell. 2014 Aug 7;15(2):121-2. doi: 10.1016/j.stem.2014.07.011

Reason: No clinical data presented

Di Iorio E et al. Isoforms of DeltaNp63 and the migration of ocular limbal cells in human corneal regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 5;102(27):9523-8. Epub 2005 Jun 27.

Reason: No clinical data presented

Pellegrini G et al. The control of epidermal stem cells (holoclones) in the treatment of massive full-thickness burns with autologous keratinocytes cultured on fibrin. Transplantation. 1999 Sep 27;68(6):868-79.

Reason: Not Holoclar

Pellegrini G et al. Cultivation of human keratinocyte stem cells: current and future clinical applications. Med Biol Eng Comput. 1998 Nov;36(6):778-90.

Reason: No clinical data presented

Pellegrini G et al. Navigating Market Authorization: The Path Holoclar Took to Become the First Stem Cell Product Approved in the European Union. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Jan;7(1):146-154. doi: 10.1002/sctm.17-0003. Epub 2017 Dec 27.

Reason: No clinical data presented

Knutsson KA et al. Autologous cultivated limbal stem cell transplantation after failed previous limbal graft. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Aug 30;27(5):e137-e139. doi: 10.5301/ejo.5001003.

Reason: Single case report without enough methodological details

Bakker AC et al. Cell-based therapies - an innovative therapeutic option in ophthalmology: Treating corneal diseases with stem cells. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2015 Nov;58(11-12):1259-64. doi: 10.1007/s00103-015-2243-1.

Reason: Review and not Holoclar Specific

Cavallini GM et al. Chemical injury treated with autologous limbal epithelial stem cell transplantation and subconjunctival bevacizumab. *Clin Ophthalmol.* 2014 Aug 30;8:1671-3. doi: 10.2147/OPTH.S65298. eCollection 2014.

Reason: Single case report without enough methodological details

Pellegrini G et al. Concise review: hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cells.* 2014 Jan;32(1):26-34. doi: 10.1002/stem.1517.

Reason: No clinical data presented

Corradini F et al. Methods for characterization/manipulation of human corneal stem cells and their applications in regenerative medicine. *Methods Mol Biol.* 2012;916:357-72. doi: 10.1007/978-1-61779-980-8_26.

Reason: No clinical data presented

Pellegrini G et al. Vision from the right stem. *Trends Mol Med.* 2011 Jan;17(1):1-7. doi: 10.1016/j.molmed.2010.10.003. Epub 2010 Nov 11.

Reason: No clinical data presented

Colabelli Gisoldi et al. Evaluation of molecular markers in corneal regeneration by means of autologous cultures of limbal cells and keratoplasty. *Cornea*. 2010 Jul;29(7):715-22. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181c91ac4.

Reason: Report of 6 patients overlapping with Pellegrini et al. *Regen Med*. 2013 (already included)

Pellegrini G et al. Epithelial stem cells in corneal regeneration and epidermal gene therapy. *J. Pathol*. 2009; 217(2):217-28.

Reason: No clinical data reported

Vinciguerra P et al. Custom phototherapeutic keratectomy and autologous fibrin-cultured limbal stem cell autografting: a combined approach. *J Refract Surg*. 2008 Apr;24(4):323-4.

Reason: Single case report without enough methodological details

Barbaro V et al. C/EBPdelta regulates cell cycle and self-renewal of human limbal stem cells. *J Cell Biol*. 2007 Jun 18;177(6):1037-49. Epub 2007 Jun 11.

Reason: No clinical data reported

De Luca M et al. Regeneration of squamous epithelia from stem cells of cultured grafts. *Regen Med*. 2006 Jan;1(1):45-57.

Reason: No clinical data reported

Please find further literature search details as enclosure of this application:

- 1) Report on Holoclar – Medline literature search.
- 2) Report on Holoclar – Central literature search.

4.1 Relevant studies

Table 1 presents the relevant clinical trials of Holoclar.

TABLE 1: RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
EPAR	HSTM01	NA	Completed	<ul style="list-style-type: none">• Stable corneal epithelium and absence of neovascularization (response)• Adverse events• Visual acuity• Ocular symptoms, i.e. pain and burning
EPAR	HSTM02	NA	Completed	<ul style="list-style-type: none">• Stable corneal epithelium and absence of neovascularization (response)• Adverse events• Visual acuity
EPAR	HSTM04	NA	Completed	<ul style="list-style-type: none">• Stable corneal epithelium and absence of neovascularization (response)• Adverse events

4.2 Main characteristics of included studies

Clinical data from two retrospective, multicentre, case series based, non-randomised, and uncontrolled observational studies:

- Pivotal study HLSTM01 including 106 patients from 2 centres in Italy (Milan and Rome) with the diagnosis limbal stem cell deficiency (LSCD) who underwent at least one Holoclar transplantation during the time period from 1998 to 2007, with data provided for 113 transplantation events, and
- Supportive study HLSTM02 including 29 LSCD patients from 7 Italian centres with 29 transplantation events.
- Supportive study HLSTM04: In response to a request by the Committee for Medicinal Product for Human use (CHMP), Chiesi SpA presented the results of an ad-hoc retrospective, observational clinical study including all patients who underwent Autologous cultured limbal stem cell transplantation (ACLST) after the period covered by studies HLSTM01 and HLSTM02. From 2008 (end of collection period for the previous HLSTM01 and HLSTM02 studies) to 2013, 15 patients started Holoclar treatment procedure (i.e. underwent biopsy) at 3 Italian sites and consented to the retrospective data collection. These centres accounted for 100% of the patients treated with Holoclar since 2008 in Italy and data were collected for all the patients treated. All patients were diagnosed with moderate to severe LSCD due to chemical or physical ocular burn. Diagnosis and severity grading of LSCD were based on clinical criteria as in study HLSTM01.

Study HLSTM01 aimed at evaluating efficacy and safety of Holoclar treatment, and HLSTM02 evaluated the safety of the product, with supporting evidence for efficacy. The primary difference between patients evaluated in study HLSTM01 and HLSTM02 was the specific clinical centres involved. In HLSTM01, patients were included from two related, yet distinct clinical sites which used a standard treatment protocol (pre-

treatment assessments, limbal biopsy procedures, treatment application and subsequent patient follow-up), whereas HLSTM02 encompassed all other available patient data treated at a total of seven other sites. The strategy behind this approach was to generate a sufficiently homogeneous patient population in study HLSTM01 to enable merging of individual patient information into a single composite data set for efficacy assessment, whereas patients in HLSTM02 reflect a more heterogeneous participant population.

Of the total of 219 patients treated with Holoclar from 1998 to 2007, 82 patients have not been included in the two retrospective studies HLSTM01 and HLSTM02 because centres declined to release patient data. The overall evaluable efficacy population therefore comprised 133 patients (104 in HLSTM01 and 29 in HLSTM02, respectively). Since only a subset of all patients treated with Holoclar during the observation period (133 out of 219) was involved in the analyses, it could not be excluded that bias were introduced due to patient selection. However, the incomplete dataset was explained by the lack of willingness of several clinical centres to participate in the studies and their refusal to release patient data. It is noteworthy that for all sites included in the Holoclar studies, data of all patients treated at each site was available, thereby eliminating concerns of patient selection at centre level. Additional reassurance on the validity of the data was also provided by two publications by Rama et al. (5) and Marchini et al. (2) reporting efficacy outcomes consistent with the results of HLSTM01 and HLSTM02 for 28 patients treated at clinical sites not included in the HLSTM01 and HLSTM02 studies.

Furthermore, retrospective study HLSTM04 collects the data on Holoclar. The study includes 15 patients with moderate to severe LSCD due to ocular burn injury who have been treated from 2008 to 2013 at three Italian sites. These patients represent 100% of the patients treated in that period.

The efficacy evaluation relied primarily on the outcome of study HLSTM01. In comparison to HLSTM01, HLSTM02 patients were more heterogeneous with respect to the underlying cause of LSCD, post-transplantation patient care and follow-up. Therefore, efficacy data from HLSTM02 are only considered supportive. Additional supportive data are presented in a separate retrospective analysis (HLSTM04) covering all patients (15) treated from 2008 to 2013. Supportive data were furthermore available from publications in the scientific literature (2, 5, 6).

The main Holoclar® outcomes analyzed were efficacy and safety. Efficacy was defined as the rate of success of transplantations, based on stable corneal epithelium without significant recurrence of neovascularization at 12 months post-implantation whereas safety was mainly defined as the long-term safety of Holoclar® transplantation as occurrence of adverse events, number of subjects experiencing adverse events and adverse reactions (HLSTM01, 2012) (HLSTM02, 2012).

Please consult Table A2 for details.

Please consult Company Appendix 1 for details on the Holoclar treatment procedure.

5 Clinical questions

5.1 Intact epithelial barrier and no neovascularization & survival curve

5.1.1 Presentation of relevant studies

The scientific committee requested:

- 1) Percentage of patients receiving intact epithelial barrier and no significant recurrence of neovascularization (no more than one quadrant without implication of the central part of the cornea)
- 2) A survival curve for the proportion of patients receiving response

Both questions will be answered in this section.

HLSTM01

This was a retrospective, case-series, non-randomized, non-controlled, multicenter observational study. The first patient undergoing a limbal biopsy was enrolled in 1998, whether the last patient completed the last follow up visit in 2010 (FPFV in 1998, LPLV in 2010).

The primary endpoint of the study was the restoration of a stable corneal epithelium without significant recurrence of neovascularization at 12 months post-intervention. Evaluation of the success of treatment was based on a composite of two efficacy endpoints:

1. Superficial corneal neovascularization classified as “none” (no vessel penetration) or “mild” (vessel penetration 1 quadrant without central cornea involved);
2. Epithelial defects classified as “none” (no staining) or “trace” (minimal superficial staining, pooling).

HLSTM01 included 106 patients from 2 centres in Italy (Milan and Rome) with the diagnosis limbal stem cell deficiency (LSCD) who underwent at least one Holoclar transplantation during the time period from 1998 to 2007, with data provided for 113 transplantation events.

HLSTM02

This was a retrospective, case-series, non-randomized, non-controlled, multicenter observational clinical study. The first patient undergoing a limbal biopsy was enrolled in 2001, whether the last patient completed the last follow up visit in 2010 (FPFV in 2001, LPLV in 2010).

The primary efficacy endpoints of the study were:

- (i) the number of subjects experiencing adverse events (AEs) and
- (ii) the number of AEs.

Secondary endpoints:

- Rate of ACLSCT outcome recorded as “success” or “failure”, based on investigator’s judgement.

The following definitions applied: Success: if no investigator judgement of transplantation outcome was reported as “failure” in any post transplantation visit at least 6 months after ACLSCT; Failure: if at least one investigator judgement of transplantation outcome was reported as “failure” in any post transplantation visit at least 6 months after ACLSCT; Missing: if no judgement was expressed in the source document at any visit occurred at least six months after transplantation.

- Number of ACLSCT in each patient.
- Number of successful keratoplasties after ACLSCT. The success/failure of a post-transplantation keratoplasty was defined based on the ACLSCT outcome determined in the first available visit occurred ≥ 6 months after the keratoplasty.

A total of 29 patients who underwent at least one transplantation were included in the study. The study population included 22 males and 7 females, with a mean age of 45.8 ± 17.4 .

HLSTM04

In response to a request by the CHMP, Chiesi SpA presented the results of an ad-hoc retrospective, case-series, non-randomized, non-controlled, multicenter observational study including all patients who underwent ACLSCT after the period covered by studies HLSTM01 and HLSTM02. From 2008 (end of collection period for the previous HLSTM01 and HLSTM02 studies) to 2013, 15 patients started Holoclar treatment procedure (i.e. underwent biopsy) at 3 Italian sites and consented to the retrospective data collection. These centres accounted for 100% of the patients treated with Holoclar since 2008 in Italy and data were collected for all the patients treated.

All patients were diagnosed with moderate to severe LSCD due to chemical or physical ocular burn. Diagnosis and severity grading of LSCD were based on clinical criteria as in study HLSTM01.

Data for all available visits after Holoclar application were collected, with evaluation of efficacy mainly at two time points: i) 3 months after ACLSCT and ii) last available follow-up visit. The clinical outcome was assessed using the same composite endpoint of superficial corneal neovascularization (CNV) and corneal epithelium integrity as in HLSTM01.

Address any differences between the studies (patient characteristics and study characteristics).

There are no significant differences between the studies in terms of patient characteristics and main study characteristics. However, patient population as well as treatment procedures were more heterogeneous in study HLSTM02 compared to study HLSTM01. Moreover, there are differences between different studies in terms of definition of efficacy outcome (HLSTM02 success definition is based on overall subjective evaluation of each investigator and not as standardized as in HLSTM01) and time point for efficacy evaluation.

RAMA 2010

RAMA et al. (6) reports data from 92/104 of the HLSTM01 patients that were included from the Milan study centres (therefore significant overlapping exist), plus 20 additional patients previously treated by Prof. Rama at a different treatment centre.

Study location, design, and duration

Italy, retrospective analysis of patients with severe or total, unilateral or partial bilateral LSCD due to ocular burns. The paper reports the results obtained during a maximum of 10 years of follow-up with a mean follow-up period of 2.91 ± 1.99 years and a median of 1.93 years (interquartile range, 1.02 to 3.67)

Intervention: Holoclar

Primary outcome was evaluated at 1-year post-implantation based on the following definition:

- Success: Resolution of symptoms and restoration of a transparent, avascular and stable corneal surface as assessed by investigator
- Partially success: symptoms had disappeared but superficial NV had recurred, even if it was not as extensive as at the time of admission
- Failure: presence of symptoms, recurrent epithelial defects, pannus, and inflammation at 1 year

Methodology

The definition of success in RAMA et al. (6) is different compared to those in HLSTM01 and even more stringent here vs HLSTM01.

Available follow-up data were very similar between the two studies.

5.1.2 Results per study

HLSTM01

HLSTM01 study design etc. can be found in table A2.

A total of 106 patients underwent at least one ACLSCT and were included in this study. Of these, 94 underwent only one ACLSCT procedure, 11 underwent two ACLSCTs, and one underwent three procedures, for a total of 119 ACLSCTs performed. One patient had ACLSCT in both the left and the right eye (3 years after the left eye). Source data of 6 ACLSCTs were not available at the investigator sites (5 first transplantations and 1 second transplantation), and therefore they were not included in the study. As a result, a total of 113 transplantation cases were evaluated in this study. Of the 113 transplantation cases with recorded data, 106 had a complete post-transplantation visit at 12 months.

All 113 cases received the transplantation and, therefore, were included in the safety population (including 7 cases with available records of repeated transplantations, for a final number of 106 patients).

A total of 104 patients were included in the intent to treat (ITT) population, i.e. underwent the ACLSCT and had a control visit at least 6 months after transplantation.

Five (5) patients in the ITT population had major protocol violations and were excluded from the per protocol (PP) population, which thus included 99 patients. Major protocol violations consisted of active ocular inflammation in 3 patients, tear secretion deficiency in 1 patient and visit 6 outside of the specific range in 1 patient.

Using a zero imputation method for handling missing values, treatment success, based on the composite efficacy endpoint of reduction in CNV and epithelial defects, was reported in 75 patients (72.1%) and failures were reported in 29 patients (27.9%), with an overall 95% confidence interval (CI) for success of 62.5 - 80.5% and a p-value<0.001, Table 2.

TABLE 2: PRIMARY EFFICACY ANALYSIS: SUCCESSFUL TRANSPLANTATION AT 12 MONTHS POST-INTERVENTION (ITT AND PP POPULATION) (1)

	ITT population (N=104)	PP population (N=99)
Success	75 (72.1%)	72 (72.7%)
Failure	29 (27.9%)	27 (27.3%)
Exact one-sided binomial test 2.5% significance level:		
Proportion of patients with successful transplantation	72.1%	72.7%
95% Exact Confidence Interval	62.5%-80.5%	62.9%-81.2%

A sensitivity analysis performed for the observed cases only (i.e. without missing cases, n=99) confirmed these results. Furthermore, when analysing only patients with LSCD due to ocular burns, a success rate of 74.5% was observed, which is consistent with the ITT population.

Time since burn injury

Of the 101 patients with LSCD due to ocular burns, a total of 87 patients received Holoclax treatment \geq 5 years after the injury occurred, while 14 patients had the injury within less than 5 years prior to ACLSCT. Upon request of the CHMP/CAT, the applicant analysed treatment success by time elapsed since burn injury. The results of this analysis showed a transplantation success rate of 75% or more in all patient groups that had the injury \geq 5 years before Holoclax transplantation (5-10 years, 10-20 years, 20-30 years and > 30 years) and 50% in patients who had the ACLSCT less than 5 years prior to Holoclax treatment.

Follow-up and long-term efficacy

Patients in study HLSTM01 were followed for up to 10 years. Most treatment cases were followed for 1 to 2 years (28.3 %) and 2 to 3 years (22.1%), respectively. Fourteen treatments (12.5%) were followed for 5 years or more.

The follow-up time post transplantation was on average 3.6 years (median: 3.0 years), ranging from 1.4 to 9.9 years. Data were provided for the time points 2 and 3 years after Holoclax transplantation, and for the last available follow-up visit. At each of these time points, the transplantation success rate according to the primary endpoint was around 60-70% [37 of 60 patients (68.5%) with a visit at year 2; 22 of 41 patients (71.0%) with a visit at year 3; 46 of 89 patients (66.7%) at respective last available follow-up].

Treatment success, starting from year 1 post-transplantation, reached a plateau of 75% until year 5. After year 5, only 5 patients had long term follow-up, of which 4 were reported as continued treatment success.

However, several patients underwent subsequent keratoplasty within the time period of 2 or 3 years after Holoclar transplantation.

HLSTM02

Success according to the subjective, overall clinical judgment of the investigator, was reported in 19 out of 29 patients (65.5%) and failure in 6 patients (20.7%). Information was missing in 4 cases (13.8%). The 95% exact confidence interval (CI) for the proportion of patients with successful transplantation was 48.2 to 82.8%. Analysis of patients with LSCD due to ocular burns only confirmed the results in the overall population.

Number of previous limbal stem cell transplantations

Only one patient (3.45%) had undergone an ACLSCT before inclusion in the study. Number of successful keratoplasties after limbal stem cell transplantation Six patients underwent one or more keratoplasty interventions after ACLSCT. In 4 of them (66.7%) the intervention was successful in at least one attempt. Of the six patients, three had a history of one or more failed attempts before ACLSCT; successful post-transplantation keratoplasty was reported in all 3 cases.

Follow-up and long-term efficacy data (>6 months) up to 8 years were available for 28 patients in study HLSTM02. Most of the subjects were followed for at least 1 year (24 patients, 82.8% of cases), with 5 patients (17.2%) followed for 5 years or more.

Of the patients with data at the time points 2 years (14 patients) and 3 years (9 patients) after Holoclar transplantation, and for the last available follow-up visit (29 patients, mean time of observation 34.3±26.2), 10 (71.4%), 5 (55.6%) and 21 (77.8%) were reported with a treatment success.

HLSTM04

Three-month data was available for all 15 patients including 14 males and 1 female (mean age: 46.5 years; range: 21-79 years). Follow-up duration and schedule varied by centre (median follow-up: 7.2 months; range: 3-26 months).

Twelve (80%) and 3 (20%) of the 15 patients included in study HLSTM-04 were considered to have severe and moderate CNV at baseline, respectively. Most patient (13) had involvement of the central cornea and all but one of the patients had stromal scarring (deep corneal opacity).

ACLSCT resulted in a positive clinical outcome in 9 (60%) of the 15 patients at month 3 post-transplantation. The results were confirmed when using the last post-transplantation visit as endpoint. Superficial corneal neovascularization showed an improvement in 67% of the patients presenting either without CNV or with only 1 quadrant involved at both post-transplantation visits. In particular, 40% of patients had no vessel penetration at month 3 and thereafter. With regard to corneal epithelium integrity, the proportion of patients without epithelial defects increased from 40% (6) at the pre-surgical visit to 60% (9) at month 3, with a further increase to 73% (11) at the last visit post transplantation. Moreover, the proportion of patients with trace defects decreased from 47% (7) to 20% (3) at month 3 and 13% (2) at the last visit post transplantation, respectively.

RAMA 2010 (6)

Criteria determining success in the Rama et al. (6) published study were different from those applied in HLSTM01. In particular outcomes of treatment at 12-month post-implantation were defined as following in Rama 2010:

- Success: Resolution of symptoms and restoration of a transparent, avascular and stable corneal surface as assessed by investigator
- Partially success: symptoms had disappeared but superficial CNV had recurred, even if it was not as extensive as at the time of admission
- Failure: presence of symptoms, recurrent epithelial defects, pannus, and inflammation at 1 year

The results of the clinical outcome of limbal stem cell transplant is illustrated in Table 3.

TABLE 3: CLINICAL OUTCOME OF LIMBAL STEM CELL TRANSPLANTS (1)

Variable	Number of Eyes	Success	Partial Success	Failure
			<i>number of eyes (percent)</i>	
Outcome of first graft	107	73 (68.2)	18 (16.8)	16 (15.0)
Outcome of subsequent graft	12	9 (75.0)	2 (16.7)	1 (8.3)
Final outcome	107	82 (76.6)	14 (13.1)	11 (10.3)

* Six of the 112 patients were excluded because they did not complete the study. One patient had bilateral limbal stem-cell deficiency and received two grafts.

Furthermore, the following information relevant for this application are:

- Donor eye: Risk of damage to donor eye was assessed in retrospective studies not as a separate specific endpoint but as part of the Adverse Events reporting process. No adverse events to donor eye were reported by investigators in HLSTM01 and 02 and 04 studies. There is no specific information on donor eye AEs neither in CSR and EPAR, since no formal evaluation was included in the protocol apart from general recording of adverse events (and no AEs related to donor eye associated with Holoclar procedure were reported by investigators).
- Pooling data: Even though criteria to assess efficacy in terms of corneal neovascularization applied in HLSTM04 were coherent with HLSTM01 study, no formal definition of primary efficacy outcome was included in this retrospective study protocol and evaluation of efficacy was performed not at 1-years post-intervention, as for HLSTM01 study, but at 3 months and last available follow-up visits. For the majority of the patients included in HLSTM04 no efficacy data were available at 1-year post-intervention as the median follow-up was 7.2 months (range: 3-26 months). For this reason, HLSTM04 was considered mainly a supportive study and no pooling of data of HLSTM01 and 04 was performed.

- 5-year survival curve: At this moment we do not have data on this – our statistical department will in see if any data can be retrieved to do a kind of 5-year survival curve. However, it will almost for sure not be a Kaplan Meyer curve. We hope to have some data in house at the hearing phase.

5.1.3 Comparative analyses

NA.

5.2 Share of patients, who experiences SAEs

5.2.1 Presentation of relevant studies

The clinical safety database used for safety assessment was based on 135 patients and 142 treatments, including

- 106 patients with 113 treatments in study HLSTM01, and
- 29 patients with 29 treatments in HLSTM02.

In study HLSTM01, 94 patients were treated once, 11 patients were treated twice (22 total treatments for this patient set), and one patient underwent three treatments. Complete data for six treatments was not available, or was missing at the treating clinical centre (five data sets for first patient treatment, and one data set for a second patient treatment), and were therefore, not included in the analysis. Consequently, 113 evaluable patient data sets were available for study HLSTM01. In study HLSTM02, no patient received more than one Holoclar treatment and documentation of the biopsy and treatment was available for all 29 patients receiving a single treatment with Holoclar.

Since several patients in HLSTM01 received multiple treatments with Holoclar, and each treatment event was considered to have a unique safety profile, Chiesi SpA presented safety analyses by treatments.

Patient follow-up data were available for up to 10 years in study HLSTM01 and for up to 8 years in study HLSTM02. In study HLSTM01 timing of follow-up visits were pre-determined, while in study HLSTM02 follow-up visits were conducted according to clinical practice, which resulted in less frequent monitoring. One year follow-up data were available for 93.8% of patients in study HLSTM01 and for 82.7% of patients in study HLSTM02. Three year follow-up data were available for 65% of patients in study HLSTM01 and for 55.2% of patients in study HLSTM02. The mean duration of treatment follow-up was 36.8 ± 23.0 months (HLSTM01) and 33.9 ± 25.9 months (HLSTM02).

Additional supportive safety data were available from 15 patients analysed in study HLSTM04

5.2.2 Results per study

Overall treatment emergent adverse events reported in HLSTM01 and 02 is presented in Table 4.

TABLE 4: SUMMARY OF TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENTS (1)

N (%)	HLSTM01			HLSTM02	Total
	1 treatment N = 101	2 treatments N = 11	3 treatments N = 1	1 treatment N = 29	N=142
Total AEs	181	13	0	46	240
Total treatments with AEs	66 (65.3%)	7 (63.6%)	0	19 (65.5%)	92 (64.8%)
ADRs	21	1	0	21	43
Total treatments with ADRs	18 (17.8%)	1 (9.09%)	0	10 (34.5%)	29 (20.4%)
SAEs	6	0	0	5	11
Total treatments with SAEs	6 (5.9%)	0	0	3 (10.3%)	9 (6.3%)
Serious ADRs	0	0	0	3	3
Total treatments with serious ADRs	0	0	0	2 (6.9%)	2 (1.4%)
Severe AEs	10	0	0	10	20
Total treatments with severe AEs	10 (9.9%)	0	0	6 (20.7%)	12 (8.4%)
One treatment can have more than one adverse event. Adverse events have been coded using the MedDRA dictionary. System Organ Class (SOC) Percentages are calculated on number of treatments (N) SAE = serious AE; ADR = adverse drug reaction.					

Total rate of severe AEs, even those not drug related is < 10% (8.4%) as well as the total rate of serious Adverse drug reactions is low (1.4%).

Details on Adverse Drug Reactions are presented in Table 5.

TABLE 5: NUMBER OF ADRs (1)

Body system / Adverse event	HLSTM01 N = 113	HLSTM02 N = 29	Overall N = 142
Number of ADRs	22	21	43
Number of treatments with at least one ADR	19 (16.8%)	10 (34.5%)	29 (20.4%)
Eye Disorders			
Instances per Treatment¹	20/17 (15.0%)	18/10 (34.5%)	38/27 (19.0%)
Blepharitis	4 (3.5%)	0	4 (2.8%)
Conjunctival adhesion	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Conjunctival haemorrhage	7 (6.2%)	0	7 (4.9%)
Conjunctival hyperaemia	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Corneal epithelium defect	2 (1.8%)	5/3 (10.3%)	7/5 (3.5%)
Corneal oedema	0	2/1 (3.5%)	2/1 (0.7%)
Corneal perforation	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Eye haemorrhage	4 (3.5%)	0	4 (2.8%)
Eye irritation	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Eye pain	0	4 (13.8%)	4 (2.8%)
Glaucoma	3 (2.6%)	0	3 (2.1%)
Photophobia	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Ulcerative keratitis	0	2 (6.9%)	2 (1.4%)
General Disorders and Administration Site Conditions			
Instances per Treatment¹	1/1 (0.9%)	0	1/1 (0.7%)
Metaplasia	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
Infections and Infestation			
Instances per Treatment¹	0	1/1 (3.5%)	1/1 (0.7%)
Corneal infections	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications			
Instances per Treatment¹	0	1/1 (3.5%)	1/1 (0.7%)
Suture rupture	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Nervous System Disorders			
Instances per Treatment¹	0	1/1 (3.5%)	1/1 (0.7%)
Syncope vasovagal	0	1 (3.5%)	1 (0.7%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders			
Instances per Treatment¹	1/1 (0.9%)	0	1/1 (0.7%)
Subcutaneous haemorrhage	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)
<p>¹One treatment may have more than one associated adverse event. The instances per treatment indicate the number of associated adverse events and the number of treatments. The percentage is calculated based on the number of treatments.</p> <p>When not specified, the number of incidents equalled the number of treatments.</p> <p>Adverse events have been coded using the MedDRA dictionary. System Organ Class (SOC)</p> <p>ADR: adverse drug reaction</p> <p>Relationship to treatment was categorised as “definite”, “probable”, “possible”, “unlikely”, and “not related”. AEs classed as “definite”, “probable”, and “possible” are included in this table.</p> <p>Preferred terms (PT) are presented.</p>			

Out of a total of 11 SAEs, three were judged as related to administration of Holoclar (serious ADRs). All three (corneal perforation, ulcerative keratitis and vasovagal syncope) were reported in study HLSTM02:

- The case of vasovagal syncope occurred the same day of the surgical procedure and together with an episode of acute eye pain (judged as non-serious ADR), representing the most probable cause of the vasovagal reaction, and therefore was considered to be possibly related to Holoclar treatment procedure as a whole.
- The second case was a child experiencing 2 serious ADRs of ulcerative keratitis and corneal perforation 7 months post-treatment. A causal relationship was considered probable.
- The 3rd SAEs included once case each of corneal oedema, corneal perforation, optic atrophy, retinal detachment and foot fracture.

In addition, there were 3 cases of death all relating to malignancies (progression of gastric carcinoma, brain tumour and lung cancer) in patients aged 53, 53 and 62 years, all occurring in study HLSTM01. None of the mortalities were considered related to the treatment procedure.

In HLSTM04, 9 out of the 15 patients experienced a total of 14 AEs, the most frequent being eye and nervous system disorders. One SAE was observed in a 79-year old patient who had a stroke. None of the AEs including the SAE were considered related to Holoclar.

5.2.3 Comparative analyses

NA.

5.3 Visual Acuity

5.3.1 Presentation of relevant studies

HLSTM-01: Please consult paragraph 5.1.1. The Scientific committee requested information on the visual acuity which will be answered in this section.

5.3.2 Results per study

In study HLSTM01, an improvement in visual acuity (VA) was observed in approximately half, and more precisely 49%, of the treated patients at one-year post-implantation. This is consistent with the fact that often Holoclar[®] transplant represents a preparatory step before corneal transplant for patients presenting with stromal injury. Indeed, the proportion of patients with improvement in visual acuity was higher among those without stromal scarring (83.3%) than in those with this condition (44.5%) (1). For patients with stromal scarring, treatment with Holoclar was intended to replenish the limbal stem cell niche for granting visual restoration after keratoplasty.

Data on VA were available for patients included in study HLSTM01 as both natural and best corrected VA using the Snellen chart and values were expressed according to the tenth scale. In case of acuity below 0.1 (i.e. 1/10th), a categorical scale was used instead, comprising the ability to finger count (FC), distinguish hand movement (HM), or have light perception (LP)). The number and percentage of patients with an improvement in VA of at least one line was assessed as a secondary efficacy endpoint of the study. This analysis was conducted in two subsets of patients: the group without deep corneal opacity (no stromal scarring) and the group with deep corneal opacity (stromal scarring). VA was considered improved based on the following:

- 1) an increase by at least one line read without mistakes on the Snellen chart compared to baseline
- 2) a categorical change from LP to HM or from HM to FC
- 3) a change from FC to 1/10 or 1/20 in best refracted conditions could be observed.

TABLE 6: PROPORTION OF PATIENTS WITH AN IMPROVEMENT OF AT LEAST 1 LINE IN VA (ITT) (1)

	Patients without stromal scarring N = 18	Patients with stromal scarring N = 81	All patients N = 104
Improvement in visual acuity			
No	2 (11.1%)	44 (54.3%)	46 (44.2%)
Yes	15 (83.3%)	36 (44.4%)	51 (49.0%)
Missing	1 (5.6%)	1 (1.2%)	7 (6.7%)
Proportion of patients with an improvement of at least one line	83.3%	44.4%	49.0%
95% Confidence Interval	66.1%-100.0%	33.6%-55.3%	39.4%-58.6%

A total of 92 patients included in HLSTM01 had a pre-treatment VA below the limit measurable at the Snellen chart (off-chart). Of these, 17 patients (16.4% including missing values) experienced a gain in vision sufficiently large to reach on-chart vision

No VA data based on Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale were available for patients included in HLSTM01. However, to better quantify the relative change in VA from baseline to month 12 after transplantation, Best Corrected Visual Acuity (BCVA) was expressed as Logarithm of the Minimum Angle of Resolution (LogMAR). LogMAR was calculated at each scheduled visit, using the following formula: $\text{LogMAR} = -\text{Log}(\text{BCVA in decimal})$. Moreover, in order to provide a quantitative value of VA also in patients with off-chart vision, the categorical value was transformed in the corresponding LogMAR value according to a conversion scale (FC=1.9, HM=2.3, and LP=2.7) based on Schulze-Bonsel et al. (7).

The number and percentage of patients with at least 3-line improvements (i.e., -0.3 LogMAR units) from baseline to 12-months post transplantation are presented in Table 7.

TABLE 7: NUMBER AND PROCENTAGE OF PATIENTS WITH AT LEAST 3-LINE IMPROVEMENTS

Category	Frequency	Percentage	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
Missing*	19	18.27	19	18.27
Yes	40	38.46	59	56.73
No	45	43.27	104	100.00

*Missing: patients without BCVA or categorical value data available both at baseline and at 12-month post-transplantation

5.3.3 Comparative analyses

NA.

5.4 QoL

To support the marketing authorization for Holoclar Chiesi submitted clinical data only from retrospective observational trials in which no health-related quality of life (HRQoL) data were collected.

However, Chiesi will collect data on HRQoL for patients treated with Holoclar both in the ongoing post-authorization confirmatory study (HOLOCORE, NCT02577861; HOLOCORE-FU, NCT03288844) and in the ongoing post-authorization registry study (HOLOSIGHT) as measured by EuroQoL-Five Dimensions (EQ-5D) and National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

5.4.1 Presentation of relevant studies

No data are available.

5.4.2 Results per study

NA.

5.4.3 Comparative analysis

NA.

5.5 Ocular symptoms (Pain & Burning)

5.5.1 Presentation of relevant studies

HLSTM-01: Please consult paragraph 5.1.1.

The baseline characteristics of the patient population are presented in Table 8.

TABLE 8: OUTCOME OF EXAMINATION OF THE INVOLVED EYE AT PRE-SURGERY VISIT FOR HLSTM-01 (1)

	HLSTM01 (ITT; n=104)
Pain:	
• No	94 (90.4%)
• Yes	7 (6.7%)
- Mild	7 (6.7%)
• Missing information	3 (2.9%)
Burning:	
• No	71 (68.3%)
• Yes	30 (28.8%)
- Mild	19 (18.3%)
- Moderate	11 (10.6%)
• Missing information	3 (2.9%)

5.5.2 Results per study

The number of patients with ocular symptoms (pain, burning or photophobia) significantly ($p < 0.001$) decreased from the pre-surgical visit (40 patients; 38.5%) to the endpoint visit at 12 months post transplantation (12 patients; 11.5%).

PAIN

Pain improved from the pre-surgical Visit to Visit 6. The reason why pain was mild or none for most patients at pre-surgical visit is due to the fact that these patients are stable patients in terms of epithelial erosions/defects since time since injury was very long for most of them. This is explaining why symptoms at baseline are very low. One year after the procedure (visit 6) no patients reported neither mild nor moderate pain. This is illustrated in Table 9.

BURNING

Burning improved from the pre-surgical Visit to Visit 6. From pre-surgical visit to the first post-surgical visit an increase of cases of burning was reported, but this is physiological after an invasive surgical procedure. The significant result is that one year after the procedure, only 6.7% of patients reported a mild burning sensation, with more than 85% of patients reporting no burning. This is illustrated in Table 9.

TABLE 9: OCULAR SYMPTOMS BY SEVERITY (ITT) (1)

		Pre-surgical visit	Visit 6 (month 12)
Pain	No	94 (90.4%)	97 (93.3%)
	Mild	7 (6.7%)	-
	Moderate	0 (0%)	-
	Missing information	3 (2.9%)	7 (6.7%)
Burning	No	71 (68.3%)	89 (85.6%)
	Mild	19 (18.3%)	7 (6.7%)
	Moderate	11 (10.6%)	-
	Missing information	3 (2.9%)	8 (7.7%)
Photophobia	No	66 (63.5%)	89 (85.6%)
	Mild	20 (19.2%)	8 (7.7%)
	Moderate	14 (13.5%)	-

		Pre-surgical visit	Visit 6 (month 12)
	Severe	1 (< 1%)	-
	Missing information	3 (2.9%)	7 (6.7%)

In conclusion, the proportion of patients with symptoms significantly decreased from the pre-surgical visit to the follow-up at 12 months after transplantation, with the intensity of pain and burning progressively improving from pre-surgery to follow-up (1).

5.5.3 Comparative analysis

NA

6 References

(1) EPAR,2015:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002450/human_med_001844.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

(2) Marchini G, Pedrotti E, Pedrotti M, Barbaro V, Di Iorio E, Ferrari S, et al. (2012). Longterm effectiveness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patients with limbal stem cell deficiency due to chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40:255–67.

(3) Pellegrini, G, Traverso, CE, Franzi, AT, Zingirian, M, Cancellà, R, and De Luca, M. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet*. (1997); **349**: 990–993

(4) Pellegrini, G., Rama, P., Matuska, S., Lambiase, A., Bonini, S., Pocobelli, A., et al. (2013). Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. *Regenerative Medicine*, 8;5:553-567.

(5) Rama P, Bonini S, Lambiase A, Golisano O, Paterna P, De Luca M, et al. (2001). Autologous fibrincultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation*. 2001;72(9):1478–85.

(6) Rama, P., Matuska, S., Paganoni, G., Spinelli, A., De Luca, M., & Pellegrini, G. (2010). Limbal StemCell Therapy and Long-Term Corneal Regeneration. *N Engl J Med*, 363:147-55.

(7) Schulze-Bonsel, K, Feltgen, N, Burau, H, Hansen, L and Bach M. Visual Acuities “Hand Motion” and “Counting Fingers” Can Be Quantified with the Freiburg Visual Acuity Test. *IOVS*, March (2006), Vol. 47, No. 3, 1236-1240.

7 Appendices

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics of HLSTM-01

Trial name	HLSTM-01 Chiesi Farmaceutici S.p.A., HLSTM01 2012 (Chiesi 2012)																		
NCT number	NA																		
Objective	The primary objective of the study was to evaluate the success of transplantation based on a stable corneal epithelium without significant recurrence of neovascularisation at 12 months post-intervention.																		
Publications – title, author, journal, year	State all publications related to the trial EPAR is the main publication. Partially overlapping data in terms of patient population are reported in: 1) RAMA et al, N Engl J Med 2010;363:147-55. 2) Pellegrini et al, Regen. Med. (2013) 8(5), 553–567																		
Study type and design	Retrospective, multicenter, case-series, non-randomized, non-controlled, observational clinical study																		
Follow-up time	Duration of observation: primary efficacy endpoint was analyzed at 12 months post-transplantation Follow-up data for patients included were available for up to 10 years. Most treatment cases were followed for 1 to 2 years (28.3 %) and 2 to 3 years (22.1%), respectively. Fourteen treatments (12.5%) were followed for 5 years or more. The follow-up time post-transplantation was on average 3.6 years (median: 3.0 years), ranging from 1.4 to 9.9 years.																		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Patients enrolled in this trial had to fulfil all the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Males or females of all ages; • Moderate or severe LSCD secondary to ocular burns, unilateral or bilateral with minimum 1-2 mm² of undamaged limbus to harvest for stem cells expansion in culture. The severity of limbal stem cell deficiency was based on corneal neovascularisation, according to a graded scale. Criteria for LSCD severity grading: <table border="1" data-bbox="427 1552 1342 1883"> <thead> <tr> <th colspan="3">Superficial corneal neovascularization</th> </tr> <tr> <th>Score</th> <th>Clinical meaning</th> <th>Clinical observation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>None</td> <td>No vessel penetration</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Mild</td> <td>Vessel penetration up to 1 quadrant, without central cornea involvement.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Moderate</td> <td>Vessel penetration of 2-3 quadrants, with or without central cornea involved.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Severe</td> <td>Total vascularisation of the cornea</td> </tr> </tbody> </table>	Superficial corneal neovascularization			Score	Clinical meaning	Clinical observation	0	None	No vessel penetration	1	Mild	Vessel penetration up to 1 quadrant, without central cornea involvement.	2	Moderate	Vessel penetration of 2-3 quadrants, with or without central cornea involved.	3	Severe	Total vascularisation of the cornea
Superficial corneal neovascularization																			
Score	Clinical meaning	Clinical observation																	
0	None	No vessel penetration																	
1	Mild	Vessel penetration up to 1 quadrant, without central cornea involvement.																	
2	Moderate	Vessel penetration of 2-3 quadrants, with or without central cornea involved.																	
3	Severe	Total vascularisation of the cornea																	

	<p>Patients who fulfilled any of these criteria were not enrolled in the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compromised eyelid mobility and/or symblepharon; • Tear secretion deficiency (Schirmer test < 5 mm); • Corneal and conjunctival anesthesia; • Unable to stop the topic treatment(s) for the pathology; • Active local or systemic infections; • Positive to HIV-1 or HIV-2 test; • Diagnosis of local or systemic neoplastic disease; • Limbar deficiency due to radiotherapy; • Aniridia; • Steven-Johnson syndrome; • Active ocular inflammation; • Pterygium or pseudoptyerygium; • Neurotrophic keratitis. 												
Intervention	Ex vivo cultured ACLSCT (n=104)												
Baseline characteristics	<p><i>Demographic characteristics:</i></p> <p>The mean age was 46.8 ± 14.4 years (range 13.7-79.1). The study population included 80 males (76.9%) and 24 females (23.1%).</p> <p>Patients presented pre-treatment with either moderate (55.8%) or severe (43.3%) superficial corneal neovascularisation (information missing in 1 case). About one third of patients had no epithelial defects at baseline as assessed by fluorescein staining, reflecting stabilisation of the ocular surface condition (e.g. pannus formation). Based on these clinical parameters, 99% of the patients were diagnosed with moderate to severe LSCD.</p> <p>Deep stromal vascularisation was involved in 87.5% of the patients, and 90% had a severe loss in visual acuity. Information about corneal opacity and depth of corneal injury was recorded and used to classify two subsets of patients: i) those with stromal scarring (deep corneal opacity) and ii) those without stromal scarring (deep corneal opacity absent or superficial). Stromal scarring was present in 89 cases (86.4%), absent in 13 cases (12.6%), and information was missing in one case.</p> <p>The majority of patients (101, 97.1%) had a diagnosis of LSCD due to chemical or physical ocular burns which is the claimed target indication for Holoclar. Three patients were treated for LSCD due to one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • contact lens-associated damage (1 patient), • ocular infections (2 patients), • toxic pathology associated with medical drugs (1 patient), and • post-surgery iatrogenic pathology (1 patient). <p>Information regarding the nature of the chemical burn (i.e., acid or alkali) had not been collected retrospectively, but some preliminary data have been published showing that 80% of the thermal/ chemical injuries leading to LSCD were alkali burns (Rama 2010).</p> <p>Keratoplasty (40 patients, 38.5%), corneal transplant (39 patients, 37.5%) and conjunctival repair (30 patients, 28.8%) were the most common surgical procedures conducted in the involved eye prior to Holoclar treatment.</p> <p><i>Time since injury in months (years):</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time since injury in months (years)</th> <th>HLSTM01 (n=104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>220.7 (18.4 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>123.0 (10.3 yrs)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>206.7 (17.2 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	Time since injury in months (years)	HLSTM01 (n=104)	Mean	220.7 (18.4 yrs)	Median	123.0 (10.3 yrs)	SD	206.7 (17.2 yrs)	Range	7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)	Missing	1
Time since injury in months (years)	HLSTM01 (n=104)												
Mean	220.7 (18.4 yrs)												
Median	123.0 (10.3 yrs)												
SD	206.7 (17.2 yrs)												
Range	7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)												
Missing	1												

	<p><i>Outcome of examination of the involved eye at pre-surgery visit:</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 322 1066 405"></th> <th data-bbox="1066 322 1378 405">HLSTM01 (ITT; n=104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 405 1066 616"> Superficial corneal neovascularization: <ul style="list-style-type: none"> • None • Mild • Moderate • Severe • Missing information </td> <td data-bbox="1066 405 1378 616"> <p style="text-align: right;">0 (0%) 0 (0%) 58 (55.8%) 45 (43.3%) 1 (0.96%)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 616 1066 799"> Epithelial defects (fluorescein staining): <ul style="list-style-type: none"> • None • Minimal superficial staining, pooling (trace defect) • Dense coalescent staining up to 2 mm in diameter (mild) • Severe (dense coalescent staining > 2 mm in diameter) </td> <td data-bbox="1066 616 1378 799"> <p style="text-align: right;">36 (34.6%) 57 (54.8%) 6 (5.8%) 5 (4.8%)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 799 1066 1014"> Corneal opacity: <ul style="list-style-type: none"> • None • Superficial • Deep • Superficial & deep • Missing information </td> <td data-bbox="1066 799 1378 1014"> <p style="text-align: right;">0 (0%) 12 (11.5%) 13 (12.5%) 78 (75.0%) 1 (0.96%)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1014 1066 1198"> Pain: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild • Missing information </td> <td data-bbox="1066 1014 1378 1198"> <p style="text-align: right;">94 (90.4%) 7 (6.7%) 7 (6.7%) 3 (2.9%)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1198 1066 1413"> Burning: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild - Moderate • Missing information </td> <td data-bbox="1066 1198 1378 1413"> <p style="text-align: right;">71 (68.3%) 30 (28.8%) 19 (18.3%) 11 (10.6%) 3 (2.9%)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1413 1066 1641"> Visus: <ul style="list-style-type: none"> • Finger count • Hand movements • Light perception • Natural visus • BCVA¹⁾ </td> <td data-bbox="1066 1413 1378 1641"> <p style="text-align: right;">44 (42.3%) 37 (35.6%) 11 (10.6%) 9 (8.6%) 10 (9.6%)</p> </td> </tr> </tbody> </table>		HLSTM01 (ITT; n=104)	Superficial corneal neovascularization: <ul style="list-style-type: none"> • None • Mild • Moderate • Severe • Missing information 	<p style="text-align: right;">0 (0%) 0 (0%) 58 (55.8%) 45 (43.3%) 1 (0.96%)</p>	Epithelial defects (fluorescein staining): <ul style="list-style-type: none"> • None • Minimal superficial staining, pooling (trace defect) • Dense coalescent staining up to 2 mm in diameter (mild) • Severe (dense coalescent staining > 2 mm in diameter) 	<p style="text-align: right;">36 (34.6%) 57 (54.8%) 6 (5.8%) 5 (4.8%)</p>	Corneal opacity: <ul style="list-style-type: none"> • None • Superficial • Deep • Superficial & deep • Missing information 	<p style="text-align: right;">0 (0%) 12 (11.5%) 13 (12.5%) 78 (75.0%) 1 (0.96%)</p>	Pain: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild • Missing information 	<p style="text-align: right;">94 (90.4%) 7 (6.7%) 7 (6.7%) 3 (2.9%)</p>	Burning: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild - Moderate • Missing information 	<p style="text-align: right;">71 (68.3%) 30 (28.8%) 19 (18.3%) 11 (10.6%) 3 (2.9%)</p>	Visus: <ul style="list-style-type: none"> • Finger count • Hand movements • Light perception • Natural visus • BCVA¹⁾ 	<p style="text-align: right;">44 (42.3%) 37 (35.6%) 11 (10.6%) 9 (8.6%) 10 (9.6%)</p>
	HLSTM01 (ITT; n=104)														
Superficial corneal neovascularization: <ul style="list-style-type: none"> • None • Mild • Moderate • Severe • Missing information 	<p style="text-align: right;">0 (0%) 0 (0%) 58 (55.8%) 45 (43.3%) 1 (0.96%)</p>														
Epithelial defects (fluorescein staining): <ul style="list-style-type: none"> • None • Minimal superficial staining, pooling (trace defect) • Dense coalescent staining up to 2 mm in diameter (mild) • Severe (dense coalescent staining > 2 mm in diameter) 	<p style="text-align: right;">36 (34.6%) 57 (54.8%) 6 (5.8%) 5 (4.8%)</p>														
Corneal opacity: <ul style="list-style-type: none"> • None • Superficial • Deep • Superficial & deep • Missing information 	<p style="text-align: right;">0 (0%) 12 (11.5%) 13 (12.5%) 78 (75.0%) 1 (0.96%)</p>														
Pain: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild • Missing information 	<p style="text-align: right;">94 (90.4%) 7 (6.7%) 7 (6.7%) 3 (2.9%)</p>														
Burning: <ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <ul style="list-style-type: none"> - Mild - Moderate • Missing information 	<p style="text-align: right;">71 (68.3%) 30 (28.8%) 19 (18.3%) 11 (10.6%) 3 (2.9%)</p>														
Visus: <ul style="list-style-type: none"> • Finger count • Hand movements • Light perception • Natural visus • BCVA¹⁾ 	<p style="text-align: right;">44 (42.3%) 37 (35.6%) 11 (10.6%) 9 (8.6%) 10 (9.6%)</p>														
Primary and secondary endpoints	<p><i>The primary efficacy endpoint of the study was a composite endpoint of the rate of patients with a successful transplantation at 12 months post-intervention, based on the co-presence of clinical signs as follows: (i) a superficial corneal neovascularisation classified as 'None' (no vessel penetration) or 'Mild' (vessel penetration 1 quadrant without central cornea involved), and (ii) epithelial defects classified as 'None' (no fluorescence staining) or 'Trace' (minimal superficial staining, pooling with light and/or late staining).</i></p>														

	<p>The success of the treatment was evaluated based on the assumption that a percentage of a positive outcome in more than 50% of transplantations is the minimal effect of clinical relevance in the management of patients. Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change in symptoms (pain, burning, photophobia) from baseline to 12 months post-intervention. Symptoms were graded with categorical scales (0= None; 1=Mild; 2=Moderate; 3=Severe). • Change in inflammation from baseline to 12 months post intervention. The assessment will be conducted using categorical scales for limbal and bulbar conjunctival hyperaemia. Inflammation yes: Limbal and/or bulbar hyperaemia= Mild or Moderate or Severe (Severe Limbal Hyperaemia). Inflammation no: Limbal and bulbar hyperaemia= None. Assessment report Page 30/81 • Superficial corneal neovascularisation evaluated in blinded fashion by an independent assessor on photos of patients' eyes taken before and after the transplantation. The assessor will use the same categorical scale for superficial corneal neo-vascularisation used by the investigator (see primary efficacy variable). • Change in visual activity from baseline to 12 months post-intervention. Improvement of visual acuity at 12 months versus baseline will be evaluated. Visual acuity will be measured as both natural and best refracted using the Snellen chart and values will be expressed according to tenth scale. Visual acuity lower than 1/20 will be evaluated as light perception or hand movements or finger count (from light perception to hand movements or from hand movements to finger count). • Number of limbal stem cell transplantations in each patient. • Number of successful keratoplasties after limbal stem cell transplantation. The success was assessed based on the same criteria used to determine success of the limbal cell transplantation (primary endpoint), i.e. persisting success of limbal cell transplantation after keratoplasty, at the first visit at least 12 months after cornea transplantation. • Evaluation of impression cytology: percentage of K3+, K3-, K12+, K12-, K19+, K19-, presence of calciform cells
Method of analysis	<p>Statistical Methods Planned In The Protocol And Determination Of Sample Size: Two different operators entered data in duplicate, and control checks between the two databases were done until 100% concordance was reached. After validation of the data entry (conformity between the CRF and the database, screening for internal coherence or recorded values, detection of abnormalities and discrepancies according to the plan of controls previously prepared), the database was locked and the planned statistical analysis was performed. Statistical analysis was performed using SAS® Software, release 9.2 TS Level 02M0, on a Windows XP Pro operating system. Statistical methods were planned in the protocol and were then agreed and approved in the statistical analysis plan (SAP), dated 03.08.2010. Database was locked on 06.08.2010.</p> <p>The following populations were to be considered in data analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intent-to-treat (ITT) population: all patients who underwent the cultivated limbal stem cells transplantation and had a control visit at least six months after transplantation. For patients who received two or more transplantations only the last documented one was considered for efficacy analysis. The demography and baseline characteristics and the analyses of efficacy were performed on the ITT population. • Per Protocol (PP) population: all patients from the ITT population without any major protocol violations. Exact definition of major protocol deviation was discussed by the clinical team, case by case, before database lock. Primary efficacy analysis and analysis of the superficial neovascularisation evaluated on photos were performed also on the PP population. • Safety population: all patients who underwent the cultivated limbal stem cells transplantation. Subjects who received two (or three) interventions were counted twice (or

	<p><i>three times) and each intervention was considered independently. The safety analysis was performed on the safety population.</i></p> <p><i>Handling of missing data</i> <i>The following method was applied for the primary efficacy variable (successful transplantations) and for the superficial neo-vascularisation evaluated on photos: Zero imputation: In case of missing data for the endpoint visit the result of transplantation is considered a 'Failure'.</i> <i>No replacement for missing data were to be performed for the other secondary efficacy variables.</i></p>
Subgroup analyses	NA

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics of HLSTM-02

Trial name	<i>HLSTM-02</i> <i>Chiesi Farmaceutici S.p.A., HLSTM02 2012 (Chiesi 2012)</i>																			
NCT number	<i>NA</i>																			
Objective	<i>The objective of the study was to confirm the safety of transplantation of autologous cultured limbal stem cells (ACLSC), evaluated as adverse events (AEs).</i>																			
Publications – title, author, journal, year	<i>EPAR (1)</i>																			
Study type and design	<i>A retrospective, multicenter, case-series, non-randomized, non-controlled, observational clinical study.</i>																			
Follow-up time	<i>Follow-up data for patients included were available for up to 10 years from transplantation</i>																			
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion criteria</i> <i>Due to the rarity of the disease, all patients transplanted so far with ACLSCs who fulfilled the following inclusion/exclusion criteria were included:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Patients transplanted with ex vivo expanded autologous limbal stem cells;</i> • <i>Males or females of all ages.</i> <p><i>Exclusion criteria</i> <i>Patients who refused to give their consent could not be enrolled.</i></p>																			
Intervention	<i>Ex vivo cultured ACLSCT (n=29)</i>																			
Baseline characteristics	<p><i>Demographic characteristics:</i> <i>The mean age was 45.8 ± 17.4 years (range 8-71). The study population included 22 males (75.9%) and 7 females (24.1%).</i></p> <p><i>Other baseline characteristics:</i> <i>Six patients (20.7%) had past medical/surgical conditions. Thirteen patients (44.8%) had concomitant diseases, with “vascular disorders” (hypertension in all cases) as the most common disease group affecting 6 patients (20.7%).</i></p> <p><i>A total of 26 patients (89.7%) had pre-surgical laboratory samples collection: 1 patient (3.45%) was positive to hepatitis B surface antigen (HBsAg), and none was positive to hepatitis C virus (HCV) antibody test or to anti HIV-1/HIV-2 antibodies test. The same tests were not performed in two patients and were not available in another one.</i></p> <p><i>Time since injury in months (years):</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time since injury in months (years)</th> <th>HLSTM01 (n=104)</th> <th>HLSTM02 (n=29)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean</td> <td>220.7 (18.4 yrs)</td> <td>169.1 (14.1 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>123.0 (10.3 yrs)</td> <td>107.5 (8.9 yrs)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>206.7 (17.2 yrs)</td> <td>178.5 (14.9 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)</td> <td>10.0 - 600.0 (0.8 - 50 yrs)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Time since injury in months (years)	HLSTM01 (n=104)	HLSTM02 (n=29)	Mean	220.7 (18.4 yrs)	169.1 (14.1 yrs)	Median	123.0 (10.3 yrs)	107.5 (8.9 yrs)	SD	206.7 (17.2 yrs)	178.5 (14.9 yrs)	Range	7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)	10.0 - 600.0 (0.8 - 50 yrs)	Missing	1	1
Time since injury in months (years)	HLSTM01 (n=104)	HLSTM02 (n=29)																		
Mean	220.7 (18.4 yrs)	169.1 (14.1 yrs)																		
Median	123.0 (10.3 yrs)	107.5 (8.9 yrs)																		
SD	206.7 (17.2 yrs)	178.5 (14.9 yrs)																		
Range	7.0 - 866.0 (0.6 - 72.2 yrs)	10.0 - 600.0 (0.8 - 50 yrs)																		
Missing	1	1																		

<i>Outcome of examination of the involved eye at pre-surgery visit:</i>	
	HLSTM02 (n=29)
Superficial corneal neovascularization:	
<ul style="list-style-type: none"> • None • Mild • Moderate • Severe • Missing information 	2 (6.9%) 5 (17.2%) 10 (34.5%) 12 (41.4%) 0 (0%)
Epithelial defects (fluorescein staining):	
<ul style="list-style-type: none"> • None • Minimal superficial staining, pooling (trace defect) • Dense coalescent staining up to 2 mm in diameter (mild) • Severe (dense coalescent staining > 2 mm in diameter) 	9 (31.0%)
Epithelial defects:	17 (58.6%)
< 2 mm	1 (3.5%)
> 2 mm	1 (3.5%)
Occasional	2 (6.9%)
Recurrent	5 (17.2%)
Persistent	4 (13.8%)
< 2 mm + Recurrent	1 (3.5%)
< 2 mm + Persistent	1 (3.5%)
> 2 mm + Persistent	2 (6.9%)
Not available	3 (10.3%)
Corneal opacity:	
<ul style="list-style-type: none"> • None • Superficial • Deep • Superficial & deep • Missing information 	2 (6.9%) 7 (24.1%) 8 (27.6%) 12 (41.4%) 0 (0%)
Pain:	
<ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <li style="padding-left: 20px;">- Mild • Missing information 	21 (72.4%) 6 (20.7%) 2 (6.9%)
Burning:	
<ul style="list-style-type: none"> • No • Yes <li style="padding-left: 20px;">- Mild <li style="padding-left: 20px;">- Moderate • Missing information 	17 (58.6%) 10 (34.5%) 2 (6.9%)
Visus:	
<ul style="list-style-type: none"> • Finger count • Hand movements • Light perception • Natural visus • BCVA¹⁾ 	8 (27.6%) 4 (13.8%) 4 (13.8%) 8 (27.6%) 6 (20.7%)
Primary and secondary endpoints	<i>The primary efficacy endpoints of the study were (i) the number of subjects experiencing adverse events (AEs) and (ii) the number of AEs. Secondary endpoints:</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Rate of ACLSC transplantation outcome recorded as “success” or “failure”, based on investigator’s judgement. The following definitions applied: Success: if no investigator judgement of transplantation outcome was reported as “failure” in any post transplantation visit at least 6 months after ACLSC transplantation; Failure: if at least one investigator judgement of transplantation outcome was reported as “failure” in any post transplantation visit at least 6 months after ACLSC transplantation; Missing: if no judgement was expressed in the source document at any visit occurred at least six months after transplantation. • Number of ACLSC transplantations in each patient. • Number of successful keratoplasties after ACLSC transplantation. The success/failure of a post-transplantation keratoplasty was defined based on the ACLSC transplantation outcome determined in the first available visit occurred ≥ 6 months after the keratoplasty.
Method of analysis	<p>The statistical analysis was performed in the safety population, which included all patients who underwent the limbal biopsy collection. Summary statistics were provided for continuous variables, and number and percentage of patients in each category were provided for categorical data. The proportion of patients with successful transplantation and the 95% confidence interval (CI) were calculated. The assessment of transplantation outcome was considered at least 6 months from ACLSC transplantation. The number of ACLSC transplantations in each patient was summarized by means of descriptive statistics. The proportion of patients with at least one successful post-transplantation keratoplasty and 95% CI for the estimated proportion was calculated separately for patients with 0, 1, etc. failed keratoplasty(ies) before ACLSC transplantation. In the subgroup of patients who performed at least one keratoplasty after ACLSC transplantation, the number and percentage of subjects with a “success”, “failure” or missing data of post-transplantation keratoplasty was provided stratified by history of pre-transplantation keratoplasty. The percentage of CK3+ and CK19+ before and after transplantation was summarized by means of descriptive statistics. The comparison between values before transplantation and the first evaluation at least 3 months from ACLSC transplantation was performed using a paired t-test. AEs and adverse drug reactions were presented as number and percentages. AEs were coded using MedDRA dictionary (version 11.0).</p> <p>The safety population included all patients who underwent the limbal biopsy collection. The demography, secondary efficacy and safety analysis were performed on the safety population.</p> <p>Secondary efficacy data were analysed as observed, without replacement for missing values.</p>
Subgroup analyses	NA

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics of HLSTM-04

Trial name	HLSTM-04 Chiesi Farmaceutici S.p.A., HLSTM04 2014 (Chiesi 2014)
NCT number	NA
Objective	To provide additional retrospective clinical data to confirm the safety and efficacy of the transplantation of autologous cultivated limbal stem cells (ACLST) in restoring normal and corneal epithelium in patients suffering from limbal stem cell deficiency (LSCD) secondary to ocular burns.
Publications – title, author, journal, year	State all publications related to the trial. EPAR
Study type and design	Observational, retrospective, case-series, multicentre clinical study.
Follow-up time	Three-month data was available for all 15 patients. Follow-up duration and schedule varied by centre (median follow-up: 7.2 months; range: 3-26 months)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>Inclusion criteria</i> Patients who fulfilled the following inclusion criteria were included in the study: 1. Male and female patients of all ages. 2. ACLST procedure started (i.e. biopsy performed) between 2008 and present (date of the site initiation visit) under “consolidated use”, according to Italian law. 3. Patient’s informed consent to retrospectively collect clinical data. <i>Exclusion criteria</i> No exclusion criteria were foreseen.
Intervention	Ex vivo cultured ACLST (n=15)
Baseline characteristics	The demographic characteristics of study population presented a mean age of 46.5 (SD=16.9) years and predominantly male (93%, n=14). From the patients included in the study, 53% (n=8) of patients presented with the left eye affected at the pre-surgical visit. The concomitant ocular conditions were active ocular inflammation (20%, n=3), tear secretion deficiency (20%, n=3), unable to stop the topical treatments for the pathology (20%, n=3), and compromised eyelid mobility/symblepharon (13%, n=2). All patients were HCV, HBV and HIV negative.
Method of analysis	State the method of analysis, i.e., intention-to-treat or per-protocol. E.g.: All efficacy analyses were intention-to-treat analyses. We used the Kaplan–Meier method to estimate rates of progression-free survival and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.
Subgroup analyses	NA

Company Appendix 1

Additional information

HSTM01

Treatments All the patients received the same treatment in form of transplantation of autologous cultured limbal stem cells (ACLST).

Visits

Patients might have had more than 1 pre-surgical visit prior to limbal biopsy. Additional visits included the following:

- Transplantation: day 0 • Post-transplantation visit 1-5 at day 3, 14, 25 ± 5, 90 ± 15 and day 180 ± 21 • Post-transplantation visit 6: day 360 ± 30 (endpoint visit). In case of failure the patient can be enrolled for a new ACLST at this visit.
- Additional visits could be performed in the following years (up to 10 years from transplantation) to follow-up the patients' clinical outcome. If the patient needed to be visited in the period between two study visits, the Investigator could perform an additional visit reporting the reason of the visit, the clinical condition, the possible adverse event and the treatment prescribed or used in the CRF section 'Emergency/Not Planned Form'.

Procedure for biopsy collection

1. Topical anesthesia with Oxybuprocaine chlorhydrate 0.4% (Novesina) or para/retrobulbar anesthesia with Carbocaine 1% without adrenalin. Avoid to use topical Lidocaine or other topical anesthetic different from Oxybuprocaine;
2. Preparation of the surgical field as preferred;
3. Detachment of the conjunctiva to expose 2-3 mm of superior limbus;
4. Removal of superficial limbal tissue (square 2-3 mm, 80-100 µm deep). Do not cauterize the area of the biopsy to prevent damage to the donor-stem cells;
5. Insert the biopsy (with attention to maintain the sterility) in the vial with the transport medium (received in advance from the Coordinating Centre); prepare the box for sending the biopsy to the Laboratory as indicated in the instructions send with the medium before the biopsy;
6. Suture the conjunctiva with nylon 10/0; bandage is not required;
7. Topical antibiotic three times daily (tid) for 7 days.

Procedure for transplantation

1. Para/retrobulbar anesthesia with Marcaine or Naropine or general anesthesia;
2. Preparation of the surgical field as preferred;
3. Limbal perithomy with accurate cauterization. The conjunctiva should be undermined for 3-4 mm in order to create a pocket for the insertion of the fibrin sheet;

4. Excision of the corneal fibrovascular tissue trying to avoid keratectomy;
5. Place the fibrin-cultured epithelial sheet on the corneal-sclera surface and fit it under the undermined conjunctiva;
6. Remove the surplus of the fibrin sheet and cover the periphery suturing the conjunctiva using vicryl 8/0;
7. Close carefully the eyelids over the grafted cells and keep them closed with steril-strip band;
8. A systemic + topical treatment was chosen to avoid the potential side effects of topical medicaments: topical treatments were allowed only in case of contraindication to systemic drugs. The systemic treatment chosen and the topical treatment suggested are described here below:

Systemic treatment+ topical treatment:

- prophylactic systemic antibiotics for two weeks: doxycycline 100 mg two times a day (bid) or amoxicillin 500 mg bid;
- systemic prednisolone or prednisone (0.5 mg/kg/day) for two weeks and then tapered until suspension at day 30; an anti-ulcer (i.e. ranitidine) may be used for gastroprotection during the treatment with systemic corticosteroid;
- topical preservative-free methylprednisolone 05% or dexamethasone 0.1% tid for two weeks, starting two weeks after transplantation, and tapered in two weeks (BID one week and 1 daily for 1 week) or maintained in case of persistent inflammation.

Topical treatment only:

- preservative-free topical antibiotics (as preferred) tid for one week or longer in case of persistent epithelial defect;
- topical preservative-free methylprednisolone 0.5% or dexamethasone 0.1% tid; • for one month and then tapered or maintained in case of persistent inflammation. 9. Eye bandage suggested for two weeks. Other antibiotics or corticosteroids molecules might be used. In such a case the antibiotic or corticosteroid, the dosage regimen and the duration of treatment have to be reported.

Criteria for retreatment

In the case of transplantation failure, the patients were allowed to receive additional limbal stem cell transplantations. The criteria for admittance to a new procedure were:

1. failure of the previous transplantation at the endpoint visit;
2. absence of active ocular inflammation;
3. absence of active local or systemic infections;
4. negative to HIV-1 or HIV-2 test;
5. patient consent.

In the case of additional limbal stem cell transplantation the patients were followed up with the same trial schedule applied to the patients who received one transplantation.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af 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.
Forventet 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	12.03.2018
Offentliggørelsesdato	12.03.2018
Dokumentnummer	16153
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Holoclar.....	5
3	Klinisk spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Tidshorisont.....	7
3.2.1	Kritiske effektmål.....	8
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser.	12
7	Referencer	13
8	Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
EQ5D:	<i>EuroQol five dimensions</i>
ETDRS:	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LSCD:	<i>Limbal stamcellemangel (Limbal Stem Cell Deficiency)</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RR:	Relativ Risiko
SAR:	<i>Serious Adverse Reactions</i> (Bivirkninger)
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
VFQ25:	<i>Visual Function Questionnaire</i>

Latinske betegnelser

Konjunctiva:	Øjets bindehinde
Cornea:	Hornhinde
Pannus:	Overfladisk uklarhed af hornhinden med ujævn overflade og indvækst af overfladiske blodkar fra konjunctiva

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af Holoclar som mulig standardbehandling til patienter med limbal stamcellemangel. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende Holoclar modtaget 23.11.2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af Holoclar sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem Holoclar og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

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 conjunctiva [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. Protokollen vil fremover omhandle kronisk LSCD, da fagudvalget antager, at indikationen til Holoclar dækker over patienter med kroniske forløb.

European Medicines Agency (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 (prævalens) i Danmark, 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. Synstabet 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 hornhinden. 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 samt 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 hornhindeskrapning kan også tilbydes, men kun ved behov derfor.

Fagudvalget er bevidst om, at der udenfor Danmark tilbydes andre behandlingsformer med henblik på genetablere øjets overflade, opnå hornhindeklarhed og forbedre synsstyrken, herunder limbal 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 limbal 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, 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 tilbagevending 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. Synsstyrken ændres således ikke væsentligt for patienter med skader på stroma efter behandling med Holoclar alene.

Holoclar's 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 limbal stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af hornhinden i mindst to kvadranter med involvering af den centrale del af cornea og svær synsnedsettelse), 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 Klinisk spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med unilateral eller bilateral¹ moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af hornhinden i mindst to kvadranter med implicering af den centrale del af hornhinden og alvorligt nedsat syn), forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger.

Intervention

Holoclar – administration beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Standard understøttende behandling (best supportive care)

Effektmål

Tabel 1 opsummerer de valgte effektmål

¹ Patienter med bilateral LSCD som følge af fysiske eller kemisk skade, hvor der er stamceller at høste, ses i meget sjældne tilfælde, og indgår derfor i dette kliniske spørgsmål og ikke som separat population/klinisk spørgsmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering (respons)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der får intakt epitelbarriere og ingen signifikant recidiv af neovaskulariseringen (højst en kvadrant uden implicering af den centrale del af hornhinden) (respons)	En forskel på 50 procentpoint
			En 5-års overlevelseskurve for andel patienter, der opnår respons	Mindst 35 procent med respons efter 5 år
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som oplever alvorlige systemiske bivirkninger (SAR)	En forskel på 10 procentpoint
			Andel patienter, der oplever alvorlige skader på donorøje	En forskel på 2 procentpoint
Synsstyrken	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med respons, der oplever ændring på minimum 15 ETDRS bogstaver	En forskel på 10 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring i patientoplevelt kvalitet bedømt ved VFQ25 - Visual Function Questionnaire	En forskel på 5 procentpoint
Okulære symptomer (smerte og svie)	Vigtig	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever bedring i smerte og svie	Mindst 50% opnår symptomfrihed

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Tidshorisont

For alle effektmål ønsker fagudvalget data med 1 års opfølgningstid. Fra et klinisk perspektiv vil 1 års tidshorisont være relevant, idet hornhindeepitelets regenerationstid forventes at være 9-12 måneder [9]. Såfremt der ikke foreligger tilstrækkelige data med denne tidshorisont på langtidseffekten af Holoclar, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt.

For ét effektmål under ”stabilt hornhindeepitel og fravær af neovaskularisering” ønsker fagudvalget dog en længere opfølgningstid på 5 år for at vurdere en overlevelseskurve for respons over tid.

For alle kritiske og vigtige effektmål finder fagudvalget, at det er relevant at undersøge, om de definerede mindste klinisk relevante forskelle opnås i henholdsvis den ene eller anden retning (enten til Holoclars eller komparators fordel). Dette vil således afspejle henholdsvis en positiv eller negativ merværdi afhængigt af effektmålet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Stabilit og delvist stabilt hornhindepitel og fravær af neovaskularisering (respons)

Dette er et kombineret effektmål, da det er baseret på en intakt epitelbarriere (dvs. fravær af epiteldefekter) uden signifikant recidiv af neovaskularisering målt i kvadranter (højst en kvadrant uden implicering af den centrale del af hornhinden). Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er kritisk, da Holoclar dels vil kunne have en umiddelbar effekt blandt patienter med LSCD, hvor hornhinden primært er påvirket overfladisk, ved genetablering af syn og bedring i svie og smerter, samt medføre en mulighed for en senere hornhindetransplantation for de patienter, der har en dybere stromal skade.

Fagudvalget vurderer en ændring på 50 procentpoint ved 1 års follow-up som værende mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget vurderer, at dette ambitiøse mål er rimeligt ud fra den betragtning, at det er et kirurgisk indgreb, der fra patientens side kan give en psykisk belastning i form af forhåbning om bedring, bekymring om donorøjet og medførende hospitalsbesøg. Derudover ønsker fagudvalget en overlevelseskurve for andel patienter, der opnår respons, med akkumulerede data op til fem år, for at undersøge langtidsvirkningen af behandling med Holoclar. Fagudvalget vurderer, at det er klinisk relevant, hvis mindst 35 procent af patienterne har respons efter 5 år.

Bivirkninger

En belysning af bivirkninger (adverse reactions (AR)) som følge af behandling med Holoclar er relevant, da det påvirker patienternes velvære. Fagudvalget ønsker data på følgende måleenheder for at kunne danne et overblik over bivirkningsprofilen forbundet med Holoclar-behandling.

Alvorlige bivirkninger (SAR)

Der ønskes oplyst forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger. En alvorlig bivirkning defineres ved, at den uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i udvikling af betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse [10]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som oplever alvorlige bivirkninger (SAR), er 10 procentpoint. Fagudvalget bemærker, at den relativt høje værdi er valgt, fordi en overvejende del af SARs forventes at være lokale og udelukkende afficere det i forvejen invaliderede øje, dvs. ikke systemisk. I opgørelsen af alvorlige bivirkninger skal alvorlige skader på donorøje ikke medtages.

Alvorlige skader på donorøje

Da behandling med Holoclar medfører et mindre indgreb på patientens eget donorøje, finder fagudvalget det relevant at undersøge forekomsten af alvorlige skader på donorøjet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der oplever alvorlige skader på donorøjet, er 2 procentpoint.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med Holoclar samt komparator med henblik på at vurdere sværhedsgrad, håndterbarhed samt tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlerne.

3.2.2 Vigtige effektmål

Synsstyrken

Fagudvalget ønsker at få belyst effekten af Holoclar på synsstyrken (visus) ved at undersøge hvor stor en andel patienter med respons, der oplever ændring på minimum 15 bogstaver på Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) skalaen sammenlignet med komparator [11]. For patienter med en synsstyrke, der ikke er kvantificerbar (lyssans med og uden projektionssans, håndbevægelser, fingertælling), vil dette blive afspejlet i Visual Function Questionnaire (VFQ25) (se nedenfor).

Fagudvalget vurderer en forskel på 10 procentpoint som mindste klinisk relevante forskel ud fra en antagelse, at cirka 15 % af LSCD patienterne kun har en overfladisk skade og derfor umiddelbart vil kunne få en effekt på synsstyrken, hvorimod patienter med en stromal skade eventuelt først vil have en effekt på synsstyrken efter en hornhindetransplantation. Fagudvalget har desuden taget højde for risikoen for øvrig øjenrelateret komorbiditet, der kan påvirke synsstyrken.

Livskvalitet

Patientoplevet kvalitet bedømt ved VFQ25. VFQ25 angives som værdi fra 0-100 point, hvor 100 er den bedste score, og 0 er den værste. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel på VFQ25 score er en ændring på 5 procentpoint, hvilket svarer til en estimeret mindste klinisk relevante forskel i skalaen [12–14]. Fagudvalget bemærker, at VFQ25 er et synsrelateret livskvalitetsskema, der dog også indeholder en funktionel del og en psykosocial del inklusiv kosmetiske gener. Ved patienter med en overfladisk skade vil man forvente at se en forskel efter behandling med Holoclar, hvorimod patienter med en stromal skade ikke forventes at opleve samme ændring (samme argument som ved synsstyrke). For disse patienter vil livskvaliteten formentlig først løftes markant ved en efterfølgende hornhinde-transplantation og ikke ved behandling med Holoclar alene.

Findes der ikke data på livskvalitet ved VFQ25, ønsker fagudvalget data på EQ5D i stedet.

Okulære symptomer

Fagudvalget lægger vægt på symptomerne svie og smerte, da disse symptomer er relaterede til hornhindens overflade, hvorimod blænding og lysfølsomhed er relateret til en dybere stromal skade, hvor Holoclar ikke forventes at have en effekt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på andelen af patienter, der opnår symptomfrihed, er 50 procent.

4 Litteratursøgning

Det er i den indsendte foreløbige ansøgning og EPAR'en for Holoclar blevet tydeligt, at Holoclar er undersøgt i en non-RCT setting. På baggrund heraf finder fagudvalget det ikke relevant at bede ansøger om

at indsende data på RCT-studier, hvorfor ansøger i stedet kan indsende observationelle data, der belyser Holoclars effekt. Ift. komparator har fagudvalget ikke kendskab til databaser, der registrerer og følger patienter med LSCD, der modtager standard understøttende behandling (best supportive care). Det er derfor ikke et krav til ansøger at søge litteratur for komparator. Har ansøger dog kendskab til sådanne databaser, der kan kvalificere vurderingen, vil det blive medtaget i vurderingen af Holoclar. Er dette ikke tilfældet, vil analyserne baseres på narrative sammenligninger med fagudvalgets kliniske vurdering af sygdomsprogression i en patientgruppe, der udelukkende modtager standard understøttende behandling.

De følgende afsnit vedrørende litteratursøgning vil således kun omhandle ansøgers søgning på litteratur vedrørende interventionen; Holoclar.

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for det aktuelle lægemiddel.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel og kombineres med termer for indikationen, jf. tabel 2.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

<p>[Holoclar] <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn, andet interventionsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>[Limbal stem cells deficiency, LSCD] <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
--	---	---

Tabel 2 Litteratursøgning

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekst artikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT populationen skal angives, hvis muligt, hvis rapporterede resultater ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

I de tilfælde, hvor samme effektmål er indsamlet med samme instrument og definition i flere studier, kan resultaterne aggregeres på tværs af studier. Denne aggregering vil ske med metoder, som tilsvarende metaanalyser med brug af Generic Inverse Variance metoden (f.eks. i RevMan). For at gennemføre denne type analyser kræves et mål på effekt (en procentandel eller et gennemsnit) samt et mål på usikkerheden (Standardfejlen (SE) eller konfidensinterval). En forudsætning for, at denne aggregering på tværs af studier giver mening, er, at studierne er tilstrækkelig ens til, at det kan forventes, at de estimerer den samme effekt. Hvis der er forskelle mellem studierne, i forhold til patientkarakteristika eller prognostiske faktorer, som gør, at der forventes forskellige resultater, da vil det metaanalytiske estimat på effekt ikke være meningsfuldt. Udover dette metaanalytiske estimat på effekt vil variationen i de observerede estimater på effekt i de inkluderede studier tages i betragtning.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser.

Udover elementerne i protokollen ønsker fagudvalget viden om, hvor stor en andel af de biopsier, der tages forud for behandling, der kan opformeres. Dette ønskes for at belyse, hvor mange patienter, der skal igennem et indgreb med potentielle fysiske og psykiske påvirkninger, uden at det resulterer i behandling med Holoclar.

Den cellulære markør $\Delta Np63\alpha$ formodes at identificere limbale epiteliale stamceller [15], og der er i tråd med dette vist en positiv korrelation mellem succesraten ved stamcelletransplantation og andel af $\Delta Np63\alpha$ positive celler i donor-transplantat $> 3\%$ [16]. Der ønskes derfor viden om hvor mange af virksomhedens grafts, der opfylder kravet til forekomst af $\Delta Np63\alpha$ positive celler $> 3\%$, da fagudvalget på baggrund af ovenstående bekymrer sig over den store variation i andelen af stamceller (0,4% - 10,0%) i Holoclar [8].

7 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;2(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. Marchini G, Pedrotti E, Pedrotti M, Barbaro V, Di Iorio E, Ferrari S, et al. Long-term effectiveness of autologous cultured limbal stem cell grafts in patients with limbal stem cell deficiency due to chemical burns. Clin Experiment Ophthalmol. 2012;40(3):255–67.
10. European Medicines Agency EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). European Medicines Agency; 2017.
11. Csaky KG, Richman EA, Ferris FL. Report from the NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49(2):479–89.
12. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2001;119(7):1050–8.
13. Mangione CM. The National Eye Institute 25-Item: Visual Function Questionnaire (VFQ-25): VFQ manual. Bethesda, USA: The National Eye Institute; 2000.
14. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629–35.
15. Di Iorio E, Barbaro V, Ruzza A, Ponzin D, Pellegrini G, De Luca M. Isoforms of DeltaNp63 and the migration of ocular limbal cells in human corneal regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(27):9523–8.

16. 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.

8 Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende øjensygdomme

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Toke Bek, formand. 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 Midt
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
Patient	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) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Nicoline Kerzel Duel Tenna Bekker