

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	Holoclar's 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 behandelende 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 uklæthed 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 hornhindens stroma. 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 hornhindeskrabning 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 keratoprotese eller osteo-odonto-keratoprotese 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 hornhindeskada (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 Holoclar 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 hornhindeepitel 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>[Limbic 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 syntesemåde (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