
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 produktresumet.(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 estimater

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

