



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas ex vivo, entre las que se encuentran células madre (Holoclar<sup>®</sup>) en el tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos

**IPT, 47/2016**

**Versión 1**

**Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016<sup>†</sup>**

La córnea es un tejido transparente constituido por un epitelio en su superficie externa, el estroma y el endotelio en la superficie interna. El epitelio corneal es esencial para la transparencia corneal y se encuentra en continua renovación a lo largo de la vida. Esta renovación se realiza a partir de la población de células madre situadas en el limbo esclerocorneal, una franja circular de aproximadamente 1,5 mm de grosor que rodea toda la córnea. Además, estas células impiden la invasión corneal por parte del epitelio conjuntival vecino (1-3).

La actividad de las células madre limbares está controlada tanto por factores intrínsecos como por factores extrínsecos que forman el “microambiente” o “nicho” de la célula madre. Se cree que en estados de deficiencia de células madre limbares (DCML) con inestabilidad de la superficie ocular y continuos esfuerzos reparativos se produce una alteración del nicho de células madre limbares que favorece la diferenciación hacia líneas de estirpe conjuntival (3).

Cuando ocurre una pérdida parcial o total de estas células madre limboconiales las funciones progenitoras y de barrera fallan. Esto puede deberse a un número de factores, que incluyen quemaduras químicas, causas iatrogénicas (postcirugía o crioterapia), el uso abusivo de lentes de contacto, infecciones o enfermedades autoinmunes, entre otras, que producen un síndrome de insuficiencia de las células madre limbares (4). Entre las causas menos frecuentes están aquéllas relacionadas con enfermedades genéticas que desembocan en un nicho limbar insuficiente, como el que se origina en los casos de aniridia, eritroqueratodermia congénita, queratitis asociadas a deficiencias endocrinas y queratopatías neurotróficas (5).

El grado de pérdida de tejido limbal está relacionado con la gravedad de la patología (6). Este cuadro da lugar a molestias crónicas de la superficie ocular y dolor, junto con conjuntivalización y neovascularización corneal, pérdida de la claridad corneal y pérdida visual. Sin tratamiento, el cuadro puede progresar dando

lugar a defectos epiteliales persistentes, con riesgo de desarrollar queratitis bacteriana, perforación corneal y ceguera (4).

La prevalencia global del síndrome de insuficiencia limbar se ha estimado en España alrededor de un 0,2% de la población (7); en la Unión Europea se han valorado unas cifras aproximadas de 1 de cada 10.000 habitantes (8). La estimación para aquellos casos debidos a agresiones físicas o químicas es menor: un estudio llevado a cabo con los registros hospitalarios de cuatro países europeos (Reino Unido, Alemania, Francia e Italia) comunicó una prevalencia de 0,3361 por 10.000 (IC 95% 0,3321 a 0,3401) para esta forma en la población europea (8).

El manejo del paciente con DCML debe ir encaminado por un lado a la optimización del estado de la superficie corneal y por otro al reemplazamiento del limbo esclerocorneal con células madre limbares y/o el restablecimiento del microambiente que garantice su expansión y supervivencia.

El tratamiento dependerá del grado de afectación del limbo, incluyendo tratamiento de soporte con lubricantes tópicos, suero autólogo, lentes de contacto terapéuticas o tarsorrafia. Asimismo, se han llevado a cabo trasplantes de membrana amniótica por sus propiedades mecánicas y, sobre todo, biológicas (3).

Cuando se desarrolla opacidad corneal grave se realizan queratoplastias lamelar o penetrante, con pobres resultados debido a la recurrencia de las alteraciones corneales sobre el injerto (10). Se describe una supervivencia del 33% al 46% de los trasplantes corneales al año, y aún menor más allá del año (11).

Por ello se han desarrollado varias técnicas con el objetivo de trasplantar células del limbo esclerocorneal ya sea de origen autólogo (procedente del mismo paciente) o de otro sujeto (trasplante heterólogo o alotrasplante), bien de donante vivo (con mayor o menor compatibilidad HLA), o de cadáver (3). Ello conlleva riesgos adicionales, como la inmunosupresión sistémica a largo plazo, y la limitación de la cantidad de células que pueden ser recolectadas por el posible riesgo para la zona donante.

Para soslayar estos inconvenientes se ha extendido la técnica del trasplante de células madre limbares cultivadas. La expansión ex vivo de células madre del limbo requiere una biopsia de menor tamaño, lo que reduce el riesgo del tejido sano donante. Asimismo, la población celular final se selecciona de forma más eficiente, homogénea y enriquecida con células características progenitoras (11, 12). Con esta técnica se necesita un sustrato adecuado para expandir las células, y para ello se ha utilizado membrana amniótica y sustratos de fibrina.

Su principal ventaja es poder obtener, a partir de una muestra mínima de tejido donante de 1 mm<sup>2</sup>, tejido suficiente para producir en cultivos un epitelio estratificado y bien diferenciado (3).

En caso de afectación bilateral la imposibilidad de realizar un trasplante autólogo hace necesario disponer de una fuente externa (alógena) de células madre por lo que se ha recurrido al trasplante autólogo de células cultivadas del propio sujeto procedentes de epitelio de la mucosa oral o el uso de células madre mesenquimales de tejido adulto (médula ósea, estroma adiposo) (11).

## CÉLULAS EPITELIALES CORNEALES HUMANAS AUTÓLOGAS, EXPANDIDAS EX VIVO, ENTRE LAS QUE SE ENCUENTRAN CÉLULAS MADRE PRINCIPIO ACTIVO (HOLOCLAR<sup>®</sup>)

Holoclar<sup>®</sup> es un medicamento de terapia avanzada constituido por una lámina circular de células epiteliales limbares autólogas viables indicado para el tratamiento de pacientes adultos con DCML (definida por la presencia de neovascularización de al menos dos

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 1 de diciembre de 2015

cuadrantes corneales, con afectación corneal central y grave deterioro de la agudeza visual) de moderada a grave, unilateral o bilateral, debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos (9, 13).

Para su fabricación se requiere una biopsia de 1 a 2 mm<sup>2</sup> de limbo sano. El tejido biopsiado se deposita en el tubo de ensayo estéril suministrado por el fabricante, que contiene un medio de transporte. El fabricante debe recibir la muestra de la biopsia en un plazo de 24 horas desde la realización del procedimiento.

Cada envase de Holoclar<sup>®</sup> contiene 3,8 cm<sup>2</sup> de epitelio corneal autólogo humano [79.000 - 316.000 células/ cm<sup>2</sup>, entre las cuales un promedio de 3,5% (0,4 a 10%) son células madre limbares], adherido a un soporte de fibrina, cubierto con medio de transporte, que representa una dosis individual.

### Farmacología

El mecanismo de acción se fundamenta en el reemplazo del limbo corneal en aquellas regiones deficientes de la córnea a partir de células madre del propio paciente. Al restablecer el reservorio de células pluripotenciales, se posibilita el crecimiento normal y la reparación del epitelio corneal.

En las muestras de tejidos analizadas tras el tratamiento se observó que las células formaban un epitelio estratificado escamoso sobre una matriz extracelular continua, comparable a epitelio corneal normal.

Cuando se analizó por citología de impresión la expresión de los marcadores celulares de queratinocitos y células epiteliales conjuntivales tras el tratamiento, se observó un aumento del porcentaje del marcador de diferenciación corneal (CK3, de 14% a 57%) y una disminución del conjuntival (CK19, de 73,2% a 20,4%).

### Eficacia

La eficacia de Holoclar<sup>®</sup> en el tratamiento de pacientes se apoya en los resultados de tres estudios retrospectivos llevados a cabo en Italia (9).

- Estudio HLSTM01, en el que participaron 106 pacientes tratados en dos centros entre 1998 y 2007, y proporciona datos de 113 trasplantes.
- Estudio HLSTM02, que incluyó 29 pacientes tratados en siete centros entre 2001 y 2007 y seguidos hasta 2010.
- Estudio HLSTM04, que incluyó 15 pacientes tratados en 3 centros entre 2008 y 2013.

Se incluyeron pacientes con déficit moderado o grave de células del limbo esclerocorneal debido a lesiones por agentes físicos o químicos. Se requirió la preservación de un mínimo de 1-2 mm<sup>2</sup> de limbo para obtener las células madres y expandirlas en cultivo.

Se excluyeron los pacientes con afectación significativa local (movilidad palpebral comprometida, simblefaron, déficit de secreción lagrimal, anestesia corneal o conjuntival, deficiencia limbar por radioterapia, aniridia, inflamación ocular activa, pterigion o pseudopterigion, queratitis neurotrópica, o aquéllos con tratamiento tópico que no pudieran suspenderlo) o sistémica (infecciones activas, enfermedad neoplásica, síndrome de Steven-Johnson).

El objetivo primario del estudio fue la evaluación retrospectiva del éxito del tratamiento, definido como la presencia de un epitelio corneal estable sin recurrencia significativa de neovascularización a los 12 meses de la intervención. Entre los objetivos secundarios se evaluó la mejoría de los síntomas (dolor, fotofobia, sensación de quemazón, inflamación), la agudeza visual (AV) y los resultados de la citología de impresión, entre otros.

El grado de neovascularización se valoró de acuerdo a una escala que lo calificaba como ausente (sin pannus vascular); leve (penetración en un cuadrante de la arcada limbica sin participación del centro corneal <-6mm-), moderada (penetración en 2-3 cuadrantes con o sin afectación del centro de la cornea >-6mm-) o grave (vascularización corneal que afecta al centro de la córnea).

Aunque se siguieron los mismos protocolos quirúrgicos, la población del estudio HLSTM02 fue más heterogénea en lo que respecta a la causa subyacente de DCML, los cuidados post-trasplante y seguimiento, y los métodos para la valoración clínica de la eficacia y seguridad del Trasplante Autólogo de células limbares. La información disponible no se consideró adecuada para hacer una evaluación formal de la eficacia, por lo que se valoró como estudio de apoyo.

### Estudio HLSTM01

Se trataron 106 pacientes con quemaduras oculares moderadas a graves a los que se les realizó al menos un trasplante autólogo. En los 106 pacientes se llevaron a cabo 119 trasplantes (94 recibieron un trasplante, 11 recibieron dos y un paciente recibió tres), aunque para la evaluación de eficacia sólo se consideró el último documentado. La población de estudio (ITT) la forman 104 pacientes.

Se incluyeron pacientes con una edad media de 46.8 años (rango 13,7-79,1), de los cuales 77% eran varones y 23% mujeres. Participaron 3 sujetos menores de 18 años y 7 mayores de 65 años.

La mayoría de los pacientes presentaba vascularización estromal profunda (87,5%) y cicatriz estromal (86,4%), con una pérdida grave de AV en el 90%. En todos la afectación fue unilateral salvo en un paciente que fue tratado de ambos ojos, con un intervalo de 3 años entre ambas cirugías.

El intervalo de tiempo entre agresión y tratamiento fue muy variable (entre unos cuantos meses y más de 7 décadas) con una mediana de 10,3 años. Las cirugías previas más frecuentes fueron queratoplastia (38,5% de los pacientes), trasplante corneal (37,5%) y reparación conjuntival (28,8%).

A los 12 meses, el 72,1% de los pacientes mostró un epitelio corneal estable sin vascularización (tabla 1).

**Tabla 1: Éxito en el trasplante en 12 meses post-intervención (población ITT y PP)**

	<b>Población ITT (N = 104)</b>	<b>Población PP (N = 99)</b>
<b>Éxito</b>	75 (72,1%)	72 (72,7%)
<b>Fracaso</b>	29 (27,9%)	27 (27,3%)
<b>Proporción pacientes con éxito en trasplante (IC 95%)*</b>	72,1% (62,5%-80,5%)	72,7% (62,9%-81,2%)

Cuando se evaluó el grado de vascularización superficial a los 12 meses del trasplante, 75 de los 104 pacientes (72,1%) mostraron mejoría con respecto a la evaluación basal (de moderada-grave a leve-ausente).

La superficie corneal se valoró por un evaluador independiente a partir de fotografías, determinando que la proporción de pacientes con cualquier grado de neovascularización corneal superficial disminuyó significativamente a los 12 meses con respecto al momento basal (del 93,8% al 63,9%) (p<0,001). Se observaron algunas discrepancias entre esta evaluación y la realizada por el investigador del estudio. En la visita final (evaluación de variable primaria) se estableció una correlación moderada en los cuatro puntos de la escala (coeficiente kappa de Cohen 0,639; 95% CI:

0,497-0,781). En el análisis de sensibilidad para la variable primaria que se llevó a cabo para los 46 pacientes en los que se disponía de evaluación fotográfica (basal y a los 12 meses), se consideraron éxito de tratamiento 31 de los 46 pacientes (67,4%) comparado con 72,1% (75 de 104) de la población ITT global, que resultó en una diferencia entre ambos del 5%.

Respecto a los defectos de epitelización, en la mayoría de los pacientes (n=87; 83,6%) se mantenía ausente o presentaba un grado leve a los 12 meses. Dieciséis pacientes (15,4%) tratados con Holoclar<sup>®</sup> que inicialmente no tenían afectación epitelial desarrollaron defectos graves en las semanas siguientes al trasplante, apareciendo en el 75% en el Día 14 y en el 25% de los pacientes en la visita del Día 25. En todos, salvo uno, se terminó resolviendo en un año tras el trasplante. La aparición precoz de defectos epiteliales corneales graves se ha asociado a fallo del tratamiento; y así resultó en 9 de los 16 casos (56,3%). En 6 (37,5%) el trasplante fue un éxito en la valoración a los 12 meses, no disponiéndose de información en 1 caso (6,25%).

Con respecto a los síntomas, a los 12 meses se redujo significativamente el número de pacientes con síntomas oculares con respecto a la visita inicial (11,5% vs 38,5%; p<0,001). Asimismo se redujo la intensidad del dolor ocular, quemazón y la fotofobia (tabla 2).

**Tabla 2: Síntomas Oculares según su gravedad (ITT)**

		Visita Pre-quirúrgica	Visita 6 (mes 12)
<b>Dolor</b>	No	94 (90,4%)	97 (93,3%)
	Leve	7 (6,7%)	-
	Moderado	0 (0%)	-
	Datos ausentes	3 (2,9%)	7 (6,7%)
<b>Quemazón</b>	No	71 (68,3%)	89 (85,6%)
	Leve	19 (18,3%)	7 (6,7%)
	Moderado	11 (10,6%)	-
	Datos ausentes	3 (2,9%)	8 (7,7%)
<b>Fotofobia</b>	No	66 (63,5%)	89 (85,6%)
	Leve	20 (19,2%)	8 (7,7%)
	Moderado	14 (13,5%)	-
	Grave	1 (<1%)	-
	Datos ausentes	3 (2,9%)	7 (6,7%)

Respecto a los signos de inflamación, no hubo cambios entre el período pre cirugía (30,8% pacientes) y la visita a los 12 meses (31,7%). Se observó hiperemia limbal moderada o grave en 3 pacientes a las 2 semanas y 4 a las 4 semanas; e hiperemia bulbar en 6 pacientes a las 2 semanas y 5 a las 4 semanas.

Hubo una mejoría en la agudeza visual (AV) en 49% de los pacientes (51 de los 104). La proporción fue mayor en los pacientes que no presentaban cicatriz del estroma (15 de 18 pacientes, 83,3%) que en aquellos con cicatriz estromal (36 de 81, 44,4%).

Entre los análisis adicionales llevados a cabo se observó que un total de 92 de los 99 pacientes que disponían de datos basales tenían una AV fuera de la carta de Snellen. De éstos, 47 mejoraron tras el tratamiento (según la definición de variable secundaria), 51,1% de todos los casos sin VA medible y 17 pacientes (16,4%) alcanzaron una visión medible mediante la carta de Snellen.

Un total de 57 pacientes sufrieron una queratoplastia tras el trasplante con Holoclar<sup>®</sup>, que tuvo éxito en 24 (42,1%). En 13 de los 26 pacientes (50%) que habían tenido al menos una queratoplastia fallida, el trasplante corneal fue un éxito.

El análisis de los resultados en función del tiempo transcurrido desde la agresión mostraron una tasa de éxito del 75% para aquellos en los que habían transcurrido más de 5 años (de los 87 pacientes trasplantados después de los 5 a) y 50% de los que se habían trasplantado antes de los 5 años desde la lesión (total 14 trasplantados antes de los 5 años).

Los pacientes en este estudio se siguieron hasta 10 años, aunque solo 12,5% (n = 14) tuvieron un seguimiento igual o superior a 5 años. La mediana de seguimiento fue de 3,0 años (rango 1,4 a 9,9 años). Durante el seguimiento, la tasa de éxito del trasplante fue entre el 60-70% (68,5% a los 2 años, 71% al 3º año y 66,7% en la última visita de seguimiento disponible).

#### Estudio HLSTM02

Aunque se trata de un estudio fundamentalmente de seguridad, se evaluaron algunos parámetros de eficacia como variables secundarias: la tasa de éxitos/fracasos del trasplante, el número de trasplantes autólogos de DCML, el número de queratoplastias llevadas a cabo con éxito y el contenido relativo de células epiteliales conjuntivas y corneales medido por citología de impresión.

De los 31 pacientes incluidos, 29 se consideraron evaluables para eficacia y seguridad. Todos recibieron un único tratamiento. Las lesiones tenían una evolución media de 169 meses, la mayoría producidas tras quemadura de origen físico o químico (79,3%); otras lesiones estuvieron relacionadas con lentes de contacto (1), infección ocular (3), radiación (1), iatrogenia tras cirugía (2) o medicamentos (1), u otras razones (2).

Un total de 19 trasplantes (65,5%) fueron designados a los 6 meses como éxito de acuerdo al juicio clínico de los investigadores. Seis fueron considerados fracasos (20,7%), no disponiéndose de información en los 4 casos restantes. La frecuencia de síntomas fue similar a la encontrada en el estudio principal, salvo una mayor frecuencia de dolor (20,7%). Estos pacientes mostraban también un deterioro significativo de la función visual: sólo percepción de luz en 4 pacientes (13,8%), movimiento de manos in 4 (13,8%), y poder contar dedos en 8 (27,6%). De los restantes, 8 pacientes comunicaron una AV natural (27,6%; 4 con un grado de 1/10) y corregida en 6 (20,7%).

Tras el trasplante, 6 pacientes se sometieron a una o más queratoplastias. En cuatro de ellas, la intervención fue un éxito en al menos uno de los procedimientos.

#### Estudio HLSTM04

Recoge los datos de seguimiento de 15 pacientes incluidos entre 2008 y 2013 en tres centros italianos siguiendo los criterios diagnósticos y clínicos de los estudios anteriores. Los pacientes presentaban una afectación moderada (n=12) y grave (n=3), debido a quemaduras de naturaleza física o química, la mayoría con afectación de la parte central de la córnea (n=13) y en todos salvo uno, cicatriz estromal (opacidad corneal profunda).

Tres meses después del trasplante 9 pacientes (60%) mostraron un resultado positivo. La neovascularización corneal superficial mejoró en 67% de los pacientes, 40% no tuvo penetración vascular en el mes 3. Los pacientes con integridad del epitelio aumentaron del 40% antes de la cirugía al 60% al mes 3 y al 73% en la última visita.

Asimismo se identificaron dos publicaciones que incluían 28 pacientes (en Venecia y Verona):

- Rama *et al.* (Transplantation 2001; 72: 1478-85): Presenta los resultados de 18 pacientes (edad media 48 años) con déficit moderado o grave de células del limbo esclerocorneal debido a lesiones por agentes químicos. Seis de los 18 pacientes habían participado en el estudio HLSTM01. El trasplante tuvo éxito en

14 (77%) con mejoría de los síntomas y transparencia de la córnea, con epitelio estable. La AV no mejoró significativamente al año con respecto a la basal, fundamentalmente debido al daño estromal.

- Marchini *et al.* (Clin Exper Ophthalmol 2011; 40: 255-267): Se incluyen los resultados de 16 pacientes (edad media 47,5 años) con afectación del limbo esclerocorneal por quemadura química. El resultado tras 12 meses de seguimiento fue positivo en 10 pacientes (62,6%). El dolor ocular y la fotofobia se resolvieron total o parcialmente. La AV mejoró en 4 pacientes (25,0%) antes de la queratoplastia. Tres pacientes necesitaron 2 trasplantes en el mismo ojo con resultado parcialmente satisfactorio en ambos.

#### Eficacia en poblaciones especiales

Respecto a los resultados en poblaciones especiales:

- Se incluyeron un total de cinco pacientes pediátricos en los dos estudios, cuatro mayores de 12 años y uno de 8 años. El resultado fue positivo en dos de ellos, con mejoría de la AV y de los síntomas; los tres restantes que presentaban neovascularización corneal grave, fueron considerados fracasos de tratamiento.
- En el estudio HLSTM01 se incluyeron 7 pacientes ancianos y otros 7 en el estudio HLSTM02. Hubo éxito de tratamiento en cinco pacientes, un fallo y falta de información para los restantes. Con las limitaciones observadas, la tasa de respuesta fue similar a la de los pacientes adultos.

#### **Seguridad**

La base de datos de seguridad se basa en los datos de 135 pacientes y 142 tratamientos (106 pacientes con 113 tratamientos del estudio HLSTM01 y 29 pacientes con 29 tratamientos del estudio HLSTM02). Se dispone de datos de seguimiento hasta 10 años en el HLSTM01 y hasta 8 años en el estudio HLSTM02.

Se comunicaron un total de 194 acontecimientos adversos en asociación con 73 tratamientos (64,6%) en el estudio HLSTM01, y un total de 46 acontecimientos adversos en asociación con 19 tratamientos (65,5%) en el estudio HLSTM02. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron los oculares (57% de los pacientes) seguido de los relacionados con el sistema inmune (17,6% de los tratamientos) y las infecciones (8,5%).

Los acontecimientos oculares comunicados con mayor frecuencia fueron blefaritis (27,5%), glaucoma (16,2%), catarata (12,7%), hemorragia conjuntival (5,6%), defecto del epitelio corneal (5,6%) y dolor ocular (4,9%). Con respecto a los casos de trastornos asociados al sistema inmune (rechazo del injerto corneal y rechazo del trasplante) aumentan con trasplantes sucesivos.

Doce pacientes comunicaron infecciones, incluyendo queratitis herpética, infecciones de la vía aérea superior y un caso de infección corneal.

Con respecto a las reacciones adversas (en la que se estableció una relación posible, probable o definida con el tratamiento con Holoclar<sup>®</sup>, se comunicaron más reacciones adversas en el estudio HLSTM02 (34,5%) que en el estudio HLSTM01 (16,8%). También en ese estudio tuvieron lugar los tres acontecimientos graves. Aunque puede estar relacionado con el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio HLSTM02, se ha atribuido fundamentalmente a la forma diferencial de recoger los datos de ambos estudios, al limitado tamaño muestral en comparación con el estudio HLSTM01 y a la experiencia limitada de los centros en los que se realizaron los procedimientos.

Un total de 11 acontecimientos adversos fueron calificados como graves, de los que 3 se asociaron a la administración de Holoclar<sup>®</sup>

(perforación corneal, queratitis ulcerativa y síncope vasovagal). Además se produjeron tres muertes por neoplasias (progresión de carcinoma gástrico, tumor cerebral y cáncer de pulmón), ninguna relacionada con el tratamiento.

No se llevaron a cabo determinaciones de laboratorio, salvo que hubiera complicaciones postoperatorias.

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones, aunque dada la naturaleza local del producto no se espera que se produzcan con los medicamentos administrados por vía sistémica. Durante la aplicación del tratamiento y al finalizar el mismo, se administraron concomitantemente antiinflamatorios y antibióticos por vía tópica (sin conservantes) y sistémica.

Se observó un menor grado de éxito en el subgrupo de pacientes trasplantados que recibieron gentamicina como profilaxis antibiótica. Dada la toxicidad corneal observada en cultivos de tejidos y modelos animales aunque no hay una conclusión clara de los resultados de los estudios con Holoclar<sup>®</sup> en se ha incluido una recomendación de evitar el uso de agentes citotóxicos (incluyendo cloruro de benzalconio).

La seguridad de este medicamento se evaluará prospectivamente en el estudio HLSTM03 (multinacional, multicéntrico, no controlado) en el que se incluirán pacientes a partir de los 2 años con insuficiencia limbal debido a quemaduras oculares.

Asimismo, la EMA ha recomendado la realización de un estudio post-autorización para completar los datos referentes a seguridad en el uso de Holoclar<sup>®</sup>.

#### Seguridad en poblaciones especiales.

Los datos son limitados en niños y ancianos:

- Población pediátrica: De los cinco niños incluidos en los estudios, dos comunicaron acontecimientos adversos (uno presentó glaucoma, otro una perforación corneal y queratitis ulcerativa).
- Ancianos: Un total de 14 pacientes (10,6% de la población de estudio) eran mayores de 65 años, de los que dos tenían más de 75 años. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar a la comunicada en adultos (71% *versus* 65% en estudio HLSTM01, y 57% *versus* 65% en estudio HLSTM02). Se comunicó una mayor frecuencia de blefaritis, cataratas y glaucoma que en sujetos adultos. Teniendo en cuenta el reducido número de sujetos mayores participantes y la ausencia de placebo es difícil discriminar si se debe al propio procedimiento, al tratamiento asociado (corticoides) o a la propia edad.
- No existen datos de uso durante el embarazo o la lactancia.

## **DISCUSIÓN**

Holoclar<sup>®</sup> es el primer medicamento de terapia avanzada aprobado por la EMA, y disponible comercialmente para el tratamiento de la DCML debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos (9). Representa una alternativa estandarizada de cultivo de células madre limbares.

Holoclar<sup>®</sup> ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la obtención de un epitelio corneal estable a los 12 meses del trasplante en pacientes con quemaduras oculares moderadas a graves, sin presencia de neovascularización significativa. El 72% de los pacientes tratados tuvieron un trasplante exitoso.

Esta mejoría anatómica en el epitelio corneal tuvo, aunque en menor medida, un efecto sobre los síntomas acompañantes (quemazón, fotofobia, dolor), tanto en el número de pacientes asintomáticos como en la intensidad de los síntomas durante el

período evaluado. Los síntomas estuvieron presente en el 38,5% de los pacientes al inicio del estudio y 11,5% en la evaluación al año del trasplante. Aunque la mayoría de pacientes no presentaba dolor, se redujo la intensidad de la fotofobia y la quemazón.

Asimismo, la mitad de los pacientes mejoraron la AV, más notablemente aquellos que no presentaban opacidad estromal cuando recibieron el trasplante. Un total de 17 pacientes de los 92 que no podían inicialmente leer (visión limitada a contar dedos, ver movimientos de manos o percepción de luz) alcanzaron a identificar alguna letra.

Mejóro también el resultado de los procedimientos posteriores de queratoplastia. De los 57 pacientes que la recibieron, en 24 (42%) resultó un éxito.

Los resultados disponibles a largo plazo sugieren el mantenimiento del efecto, aunque el número de pacientes seguidos es tan pequeño (14 pacientes hasta 5 años) que no permite alcanzar una conclusión firme. Se desconoce su eficacia a largo plazo, debido por una parte a que Holoclar® se trasplanta sobre la superficie corneal y no en el nicho habitual (empalizadas de Vogt), y por otra, al hecho de que se desconoce su grado de diferenciación real, lo cual puede representar una limitación en la supervivencia de las células trasplantadas y con ello una posible necesidad de retratamiento. Una de las principales dificultades al evaluar los resultados de Holoclar® tiene que ver con el carácter retrospectivo del análisis y la ausencia de un grupo control, que limita la robustez de las conclusiones obtenidas. A esto se añade el número limitado de pacientes participantes en los estudios y la falta de replicación de los resultados. El hecho de que los pacientes evaluados tengan una insuficiencia moderada grave de limbo, en la que la resolución espontánea es improbable hace menor el riesgo del sesgo.

Especialmente escasos son los datos disponibles en ancianos y población pediátrica. Se espera que el estudio y el registro que tiene lugar post comercialización completen la información en la población pediátrica. Respecto a los ancianos, aunque los resultados obtenidos en los estudios fueron similares a los de adultos deben asumirse con precaución, ya que la reducción de células madre que tiene lugar con la edad implica un menor rendimiento del cultivo celular que en adultos. Por ello sería esperable una menor tasa de éxito en la práctica clínica.

En general, la tasa de éxito en los otros estudios en los que se ha utilizado Holoclar® es en general inferior a la reportada en el estudio HLSTM01. Estas diferencias pueden ser atribuidas a numerosas circunstancias, como la definición de éxito utilizada, la duración del seguimiento, la etiología de la insuficiencia limbal, y también las relacionadas con el procedimiento de administración en sí mismo. De hecho, se consideró que la aparición de más reacciones adversas en el estudio HLSTM02 podría deberse a la forma de recoger los datos de ambos estudios, al limitado tamaño muestral en comparación con el estudio HLSTM01 y a la menor experiencia en la técnica de los centros participantes en dicho estudio.

En general, con las limitaciones arriba descritas, los resultados presentados no difieren significativamente de los comunicados por otros grupos (11, 14-16), aunque la gran heterogeneidad en el proceso de fabricación y aplicación (métodos de cultivo aplicados, entramado usado (fibrina o membrana amniótica) o de las técnicas del trasplante entre los diversos centros o grupos de trabajo junto con las diferencias en la comunicación de los resultados hacen difícil establecer una comparación fiable.

Se deberá tener en cuenta que en aquellos pacientes con afectación bilateral deben tener suficiente superficie sana del limbo corneal para poder realizar la biopsia sin poner en peligro el ojo donante.

Asimismo, el hecho de que sea un procedimiento dependiente de la experiencia del equipo que lo aplica limita la generalización de los resultados.

## CONCLUSIÓN

Holoclar® representa una opción estandarizada para un tratamiento utilizado ampliamente en pacientes en pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares de moderada a grave debida a quemaduras oculares por agentes físicos o químicos.

Existen ciertas incertidumbres a la hora de comparar los resultados de Holoclar® frente a las alternativas existentes, así como en la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad en pacientes geriátricos, en los que se deberá evaluar cuidadosamente y caso por caso el tratamiento con Holoclar®.

Hay que tener en cuenta que por el momento los datos sobre el efecto de este tratamiento en pacientes a largo plazo son muy limitados.

Holoclar® debe ser administrado en centros con amplia experiencia en la aplicación de este tipo de técnicas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para células epiteliales corneales humanas autólogas, expandidas ex-vivo, entre las que se encuentran células madre (Holoclar®).*

## REFERENCIAS

1. Calatayud M. Expansión ex vivo de las células progenitoras del limbo corneal. Estado actual y perspectivas futuras. *Superf Ocul Córnea*. 2010;5: 6-14.
2. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Síndrome de Insuficiencia Limbal. *Invest Clin* 2012; 53(2): 205-217.
3. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I. Síndrome de Insuficiencia limbal. *Superficie ocular*, nº 24 (2-22). Laboratórios Thea.
4. Fernández A, Moreno J, Prósper F, García M, Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: stem cells/células madre y técnicas reconstructivas. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (1): 53-69.
5. López Paniagua, M. Optimización de los cultivos de epitelio limbar humano para su posterior trasplante a la superficie ocular "Optimization of human limbal epithelial cultures for clinical transplantation". Tesis doctoral. Universidad de Valladolid. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA). 2013. <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/4391>.
6. Yoon JJ, Ismail S, Sherwin T. Limbal stem cells: Central concepts of corneal epithelial homeostasis. *World J Stem Cells* 2014 September 26; 6(4): 391-403.
7. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada. Un estudio permite implantar células madre en la córnea dañada para curar la ceguera corneal (25 Enero 2010). [www.web.ioba.es](http://www.web.ioba.es).
8. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Cultured allogeneic corneal limbal stem cells for the treatment of limbal stem cell deficiency. EMA/COMP/557523/2014.
9. EPAR de Holoclar® disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002450/WC500183405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf)



10. Casaroli-Marano RP, Nieto-Nicolau N, Martínez-Conesa EM, Edel M and Álvarez-Palomo A B. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface. *J Clin Med.* 2015, 4, 318-342
11. Sangwan V/S, Jain R, Basu S, Bagadi AB, Sureka S, Mariappan I, MacNeil S. Transforming ocular surface stem cell research into successful clinical practice. *Indian Journal of Ophthalmology* 2014 Vol. 62 No. 1 (29-40)
12. Sevim, Acar. Treatment of Limbal Stem Cell Deficiency. *Niche*, 2013; 2: 25-30
13. Ficha técnica de Holoclar<sup>®</sup> disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002450/WC500183404.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002450/WC500183404.pdf).
14. Vazirani J, Basu S, Kenia H, Ali MH, Kacham S, Mariappan I, et al. Unilateral partial limbal stem cell deficiency: contralateral versus ipsilateral autologous cultivated limbal epithelial transplantation. *Am J Ophthalmol* 2013.
15. Burman S, Sangwan V. Cultivated limbal stem cell transplantation for ocular surface reconstruction. *Clin Ophthalmol* 2008; 2:489-502.
16. Andreu EJ, Prosper F. Quantification of corneal neovascularization after ex vivo limbal epithelial stem cell therapy. *Int J Ophthalmol* 2014;7(6):988-995.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Servicio Aragonés de Salud**

**Francisco Arnalich.**

Servicio de oftalmología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oftalmología y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.