

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ROCLANDA (LATANOPROST+NETARSUDIL)

*Redução de pressão intraocular (PIO) elevada em doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil proporcione uma redução insuficiente da PIO.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/07/2024

Roclanda (Latanoprost+Netarsudil)

**DATA DA DECISÃO DE INDEFERIMENTO:** 28/06/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Latanoprost + Netarsudil

**Nome do medicamento:** Roclanda

#### **Apresentações:**

- 1 frasco de 2,5ml; colírio, solução doseado a 50 µg/ml + 200 µg/ml, número de registo: 5844600;
- 3 frascos de 2,5ml; colírio, solução doseado a 50 µg/ml + 200 µg/ml, número de registo: 5844618.

**Titular da AIM:** Santen Oy

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Não aplicável.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Roclanda (Latanoprost+Netarsudil) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: *redução de pressão intraocular (PIO) elevada em doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil proporcione uma redução insuficiente da PIO.*

Face ao comparador bimatoprost+timolol, o medicamento foi sugestivo de inferioridade terapêutica e em relação aos comparadores latanoprost+timolol e brimonidina+brizolamida não foi apresentada evidência comparativa direta ou indireta.

Deste modo, recomenda-se que latanoprost + netarsudil não seja comparticipado.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O glaucoma está entre as principais causas de cegueira do mundo. A prevalência global estimada do Glaucoma de Ângulo Aberto (OAG) é de 3.5% entre os 40 e os 80 anos de idade. No tratamento do OAG está recomendado iniciar o tratamento com monoterapia, exceto em casos com pressão intraocular muito elevada e doença avançada. Dos doentes com OAG que iniciaram monoterapia, estima-se que esta abordagem falhe em aproximadamente 13% dos casos dos doentes que iniciaram tratamento com prostaglandina. Os principais fatores de risco para a doença são a idade avançada, etnia não-caucasiana (particularmente a negra), história familiar de glaucoma e fatores próprios do olho, como pseudoexfoliação, hemorragia do nervo ótico e miopia. Estima-se que o risco de cegueira por OAG tratado seja de 10% ao longo da vida. De acordo com o *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), o custo económico de cegueira legal é de aproximadamente 16.000 USD por pessoa afetada/ano.

Existem em Portugal cerca de 7,5 milhões de pessoas com mais de 40 anos. Para além disso, de acordo com o Grupo Português do Glaucoma da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, são diagnosticados anualmente 150 000 novos casos de glaucoma, com uma incidência estimada de 1% a 2% na população portuguesa, aumentando este número para 5% em doentes com mais de 50 anos. Num estudo de 2019 que caracterizou o padrão de prescrição de fármacos oculares hipotensivos em Portugal, verificou-se que em 2015 foi prescrito pelo menos um fármaco redutor da PIO a 241.552 doentes. Dos doentes com OAG que iniciaram monoterapia, estima-se que esta abordagem falhe em aproximadamente 13% dos casos dos doentes que iniciaram tratamento com prostaglandina. Estima-se igualmente que até 15-20% dos casos de Hipertensão Ocular/OAG diagnosticados de novo tenham um valor de pressão intraocular suficientemente elevado que justifique clinicamente o uso da associação de dois fármacos.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O netarsudil 0,02% é, a par do ripasudil 0,04%, um fármaco inibidor das Rho-quinases. A sua aplicação tópica está associada a redução da pressão intraocular (PIO). Pensa-se que esta redução seja através da redução da produção de humor aquoso e da redução da pressão venosa episcleral. A redução da PIO, esperada com netarsudil em monoterapia, é de 20 a 25% no valor da PIO prévio à instituição do tratamento. A combinação latanoprost + netarsudil poderá preencher a lacuna terapêutica de doentes com resposta insuficiente aos análogos das prostanglandinas (PGA) e com contra-indicação para realizar um  $\beta$ -bloqueador como 2º fármaco.

De forma a minimizar efeitos secundários, em doentes com Hipertensão Ocular/Glaucoma de Ângulo Aberto (HTO/OAG) é recomendada a prescrição da mínima quantidade de medicação necessária para alcançar a resposta terapêutica pretendida. É recomendado iniciar tratamento com monoterapia, exceto em casos com PIO muito elevada e doença grave. O tratamento considera-se eficaz quando ocorre uma descida da PIO com tratamento comparável à faixa publicada para esse fármaco numa população similar. A maior redução da PIO é obtida com os análogos das prostaglandinas/prostamidas (25-35%), seguidas dos  $\beta$ -bloqueantes não seletivos (20-25%), inibidores da Rho-quinase (20-25%), agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (18-25%),  $\beta$ -bloqueantes seletivos (20%) e, por fim, os inibidores da anidrase carbónica tópicos (IAC) (20%). Caso a monoterapia seja bem tolerada e eficaz, mas não tenha reduzido a PIO até ao valor alvo, é recomendado adicionar um fármaco de outra classe. Múltiplos tratamentos tópicos podem reduzir a adesão terapêutica e aumentar a exposição a conservantes. Como tal, a *European Glaucoma Society* recomenda uma combinação fixa, sempre que possível, de dois agentes separados. A maioria das combinações fixas disponíveis em Portugal contém um  $\beta$ -bloqueante. Os  $\beta$ -bloqueantes podem melhorar a tolerabilidade local do outro agente, mas têm de ser usados com cautela em doentes com contraindicações relevantes (asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, bradicardia sinusal).

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com OAG ou HTO para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcione uma redução insuficiente da PIO.	Latanoprost + netarsudil	Bimatoprost + timolol Latanoprost + timolol Brimonidina + brizolamida*

\* Opção disponível para doentes com contraindicação para  $\beta$ -bloqueador

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 2. Classificaram-se estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Acuidade visual	9	Crítica
Qualidade de vida	9	Crítica
Pressão intraocular (PIO)	6	Importante
Desvio médio no campo visual	6	Importante
Mortalidade por eventos adversos relacionados com o medicamento	9	Crítica
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM (TAIM) submeteu o estudo MERCURY 1<sup>2</sup> e MERCURY 2<sup>3</sup>, dois ensaios de fase III, aleatorizados, multicêntricos e controlados, que avaliou a eficácia e segurança da combinação fixa de latanoprost + netarsudil, em comparação com os fármacos netarsudil ou latanoprost isoladamente. Estes estudos foram excluídos da análise pelos seguintes motivos: Ausência de comparador de interesse, considerando que ambos os estudos usaram apenas como comparadores as substâncias ativas individualizadas da combinação de dose fixa em avaliação; ausência de contexto de interesse, dado que ambos os estudos foram conduzidos em populações não tratadas, ao invés de “adultos com OAG ou HTO para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcione uma redução insuficiente da PIO”, que constitui a indicação clínica relevante.

O TAIM submeteu o estudo MERCURY 3<sup>4</sup>: estudo fase 3, multicêntrico, aleatorizado e aberto, para avaliar a eficácia e segurança de latanoprost + netarsudil face a bimatoprost + timolol. Este estudo foi considerado relevante para esta avaliação.

Submeteu ainda uma Revisão sistemática<sup>5</sup>, com potencial método de comparação indireta de tratamentos (ITC), efetuada com vista a aferir a exequibilidade de estimar o efeito relativo do tratamento com latanoprost + netarsudil, comparativamente às outras combinações fixas disponíveis, em adultos com OAG ou HTO para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcione uma redução insuficiente da PIO. As combinações fixas estudadas incluíam os comparadores de interesse definidos anteriormente e sem evidência de comparação direta disponível: latanoprost + timolol e brimonidina + brinzolamida.

### Estudo MERCURY 3<sup>4</sup>

O estudo MERCURY 3 é um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por comparador ativo (bimatoprost/timolol 0,03/0,5%), que decorreu por um período de 180 dias com o objetivo de avaliar a eficácia hipotensora e segurança do latanoprost + netarsudil em doentes com pressão intraocular elevada. Os doentes foram recrutados de 68 centros distribuídos na Europa. Não foram incluídos doentes de centros portugueses. A duração do estudo foi de 180 dias para cada participante, com o primeiro indivíduo a ser incluído a 05 de setembro de 2017, e o último

participante a completar o estudo 6 de novembro de 2020, seguido de um período de extensão de tratamento.

### Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram: Idade  $\geq 18$  anos; doentes com diagnóstico de Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) ou hipertensão ocular bilateral (GPAA num olho e HTO no olho adelfo foi considerado elegível); doentes com controlo insuficiente e/ou doentes considerados candidatos para terapêutica combinada pelos investigadores; pressão Intraocular  $\geq 17$ mmHg em pelo menos 1 olho e  $< 28$  mmHg nos dois olhos na visita de *screening*; pressão intraocular não medicada (*pós-washout*)  $> 20$ mmHg em pelo menos 1 olho e  $< 36$ mmHg nos dois olhos em duas visitas para decisão sobre inclusão; melhor acuidade visual em cada olho de pelo menos  $+1,0$  logMAR avaliada pela grelha ETDRS (equivalente a 20/200 medido na escala Snellen); capacidade e vontade de fornecer consentimento informado e esclarecido.

Os critérios de exclusão do estudo incluíam: Doença oftalmológica considerada significativa (edema de córnea, uveíte, ceratoconjuntivite sicca), isto é, que pudesse interferir na análise dos dados relativos à eficácia ou segurança; glaucoma que pelas características da doença um período de *washout* de medicação de 4 semanas poderia comprometer a função visual, não sendo considerado seguro; casos de glaucoma com componente etiológico identificável: pseudoexfoliação ou dispersão pigmentar, história prévia de glaucoma de ângulo estreito ou ângulos estreitos (grau 2 Shaffer ou encerramento menos extremo com encerramento parcial ou completo). Foram igualmente excluídos doentes com iridotomia; pressão intraocular não medicada  $\geq 36$  mmHg em pelo menos um olho ou uso de mais de dois fármacos para controlar a pressão ocular nos primeiros 30 dias após *screening*; doentes sem tratamento prévio; tratamento atual ou prévio com Ganfort, nomeadamente casos de tratamento prévio em que a pressão-alvo não tenha sido atingida e que tenha sido considerado falência terapêutica ou resposta insuficiente; hipersensibilidade conhecida a algum dos componentes usados (como o cloreto de benzalcónio) ou à fluoresceína; cirurgia de Glaucoma progressa, incluindo trabeculopastia laser seletiva ou trabeculopastia árgon em qualquer olho; cirurgia refrativa prévia; traumatismo ocular nos 6 meses anteriores ao *screening*, ou qualquer cirurgia ocular ou tratamento não refrativo realizado nos 3 meses anteriores ao *screening*; infeção ou inflamação ocular recente ou em curso; uso de medicação ocular de qualquer tipo no mês anterior ao *screening* e durante o estudo, com a exceção de medicação hipotensora, toalhetas de higiene palpebral e lágrimas artificiais, de acordo com prescrição

do investigador principal; espessura central média da córnea superior a 620 µm; qualquer alteração que impeça a realização de tonometria de aplanção de modo fiável.

### Aleatorização, ocultação e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados na proporção de 1:1, para receber tratamento com latanoprost + netarsudil (LAT/NET, Braço A) ou bimatoprost + timolol (BIM/TIM, Braço B) após um período de 180 dias de *washout* da medicação hipotensora ocular realizada previamente.

Braço A: os doentes autoadministraram 1 gota de latanoprost + netarsudil, diariamente entre as 20.00h e as 22.00h durante 180 dias. A avaliação da eficácia foi realizada através da medição da pressão intraocular por tonometria de aplanção de Goldmann no basal (Dia 1), semana 2 (Dia 15), semana 6 (Dia 43) e terceiro mês (Dia 90).

Braço B: os doentes autoadministraram 1 gota de bimatoprost + timolol, diariamente entre as 20.00h e as 22.00h durante 180 dias. A avaliação da eficácia seguiu o mesmo método e calendário que o Braço A.

Para assegurar a fiabilidade do sistema de ocultação, foi emitido por uma entidade independente externa, um código de aleatorização para a alocação de cada tratamento, e toda a medicação do estudo era visualmente idêntica.

A comparação primária foi estabelecida entre o comparador ativo bimatoprost + timolol.

### Medidas de resultado

A medida de resultado primária consistiu em avaliar a pressão intraocular (PIO média quantificada através da tonometria de aplanção nos seguintes tempos: 8:00h, 10:00h e 16:00h à semana 2, semana 6 e mês 3 do estudo.

Foram analisadas diversas medidas de resultado secundárias, nomeadamente:

- Valor médio da PIO diurna no grupo de tratamento em cada visita pós-tratamento;
- Variação média, desde o basal, da PIO diurna ajustada, em cada visita pós tratamento;
- Variação média a partir do basal, da PIO diurna, em cada visita pós tratamento;
- Variação média da percentagem da PIO basal diurna ajustada, em cada visita pós tratamento;

- Variação média da percentagem, a partir do basal, da PIO diurna em cada visita pós tratamento;
- Percentagem de indivíduos que atingiram a média pré-específica, valor médio e percentagem média, nos valores de PIO diurnos.

No que diz respeito a segurança, as principais medidas de segurança avaliadas bilateralmente foram:

- Sintomas oculares/eventos adversos;
- Paquimetria e gonioscopia;
- Acuidade visual corrigida ETDRS;
- Alterações objetivas na biomicroscopia (córnea, conjuntiva, pálpebras e cristalino);
- Avaliação do campo visual e disco ótico;
- Fundoscopia sob midríase;

Outras medidas de segurança avaliadas foram:

- Segurança sistémica avaliada pela frequência cardíaca, pressão arterial, avaliações analíticas (incluindo hematologia e química clínica);
- Teste de gravidez.

No que diz respeito a análise de qualidade de vida relacionada com a saúde, foram efetuadas as seguintes medições de *outcomes* reportados pelos doentes:

- Score NEI VFQ-25;
- Score SF-36 versão 2.

### Análise estatística

Foram conduzidas análises de eficácia em duas populações estatísticas distintas:

- População definida por intenção de tratar (ITT), ou seja, o conjunto de todos os participantes aleatorizados, usado para todos os *endpoints*;
- População por protocolo (PP), que incluiu apenas os participantes sem violações de protocolo que tivessem potencial para influenciar significativamente os *outcomes* primários do estudo, conforme avaliado por uma comissão de revisão com ocultação do tratamento administrado.

O estudo foi desenhado para demonstrar não inferioridade clínica face ao comparador ativo BIM/TIM, definida como uma diferença de  $\leq 1,5$  mmHg na totalidade dos nove momentos de avaliação até ao mês 3 e, simultaneamente, uma diferença de  $\leq 1,0$  mmHg em cinco ou mais desses nove momentos, para a combinação LAT/NET relativamente ao comparador BIM/TIM.

A não inferioridade do medicamento experimental era considerada como demonstrada com significado estatístico caso os limites superiores dos intervalos de confiança (IC) de 95%, calculados para a diferença entre braços, não ultrapassassem os limites previamente determinados, referidos acima. Cada momento de avaliação, em cada visita, foi modelado separadamente. A estimativa amostral para a população ITT foi de 200 participantes por braço, de forma a conferir ao estudo 85% de poder estatístico para demonstrar não inferioridade clínica (conforme definido) para a medida de resultado primária.

Para avaliar a medida de resultado primária, foi utilizado um modelo linear que incluiu a PIO em cada visita/momento da avaliação como a variável de resposta, a PIO basal como co-variável e o tratamento alocado como principal fator condicionador do efeito, para cada momento de visita.

Potenciais dados incompletos (*missing data*) nas variáveis foram imputados através de técnicas de imputação múltipla de Markov Chain Monte Carlo (MCMC).

Todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do tratamento, foram incluídos na população de segurança, e a respetiva avaliação decorreu continuamente até a conclusão ou descontinuação do estudo.

## Resultados

### Fluxo de doentes

Foram aleatorizados 430 indivíduos, 218 para o braço LAT/NET e 212 para o braço BIM/TIM). Um total de 430 (100%) indivíduos foram incluídos na população de segurança e na população ITT. Na população por protocolo (PP) foram incluídos 339 (78,8%) indivíduos. Na população PP foram excluídos no braço LAT/NET 49 indivíduos e 42 no braço BIM/TIM por desvios ao protocolo e pelo plano de análise estatística.

### Características basais dos doentes

As características basais demográficas e clínicas da população estavam equilibradas entre os dois braços do estudo, e eram consistentes as características expectáveis para a população de doentes. Foram randomizados, mais participantes mulheres (51,9%) do que homens (48,1%), a maioria de raça caucasiana (95,3%), não-Hispânicos ou Latinos (72,8%), com 65 anos de idade ou mais (65,1%) e a íris de cor castanha/negra (51,2%). Sobre as características clínicas, de notar a diferença estatisticamente significativa ( $p=0,037$ ) na exposição prévia a análogos das prostaglandinas, superior no grupo LAT/NET (PG324), e na exposição prévia a outros fármacos que não prostaglandinas, superior no grupo BIM/TIM (Ganfort).

## **Eficácia**

### Acuidade visual

Para a medida de eficácia considerada mais relevante, a acuidade visual, não foram disponibilizados dados que permitam estabelecer uma avaliação comparativa entre tratamentos.

### Pressão intraocular (PIO)

O valor da PIO diária variou entre 15,09 e 16,20 mmHg nos olhos em estudo tratados com LAT/NET, em todos os momentos de medição, e variou entre 15,09 e 15,67 mmHg nos olhos tratados com BIM/TIM. Os valores de alteração média da PIO em relação ao basal foram também, de uma forma geral, sobreponíveis entre os dois braços de tratamento em comparação. Adicionalmente, a proporção de doentes que atingiu determinados objetivos categóricos em termos da redução média da PIO diurna foi equivalente entre os dois braços de tratamento ao mês 3.

Verificou-se não inferioridade estatística e clínica de latanoprost + netarsudil (LAT/NET) relativamente a bimatoprost + timolol (BIM/TIM) na população com intenção de tratar (ITT), para um intervalo de confiança de 95% com uma diferença inferior a 1,5mmHg de PIO nos 9 momentos de medição e inferior a 1 mmHg em 6 dos 9 momentos de medição à semana 2, 6 e mês 3.

Os resultados de redução da pressão intraocular foram sobreponíveis entre os dois braços a partir das 2 semanas e até ao mês 3. Nível de precisão adequado, com base nos IC95% de pequena amplitude

(Figura 1). A pressão média diária não apresentava de igual modo diferenças significativas entre os dois grupos, ao longo dos vários parâmetros específicos do estudo. Considera-se que os tratamentos são equivalentes quanto ao parâmetro de eficácia global pressão intraocular (PIO). Adicionalmente, a proporção de doentes que atingiu determinados objetivos categóricos em termos da redução média da PIO diurna foi equivalente entre os dois braços de tratamento ao mês 3 (Figura 2).

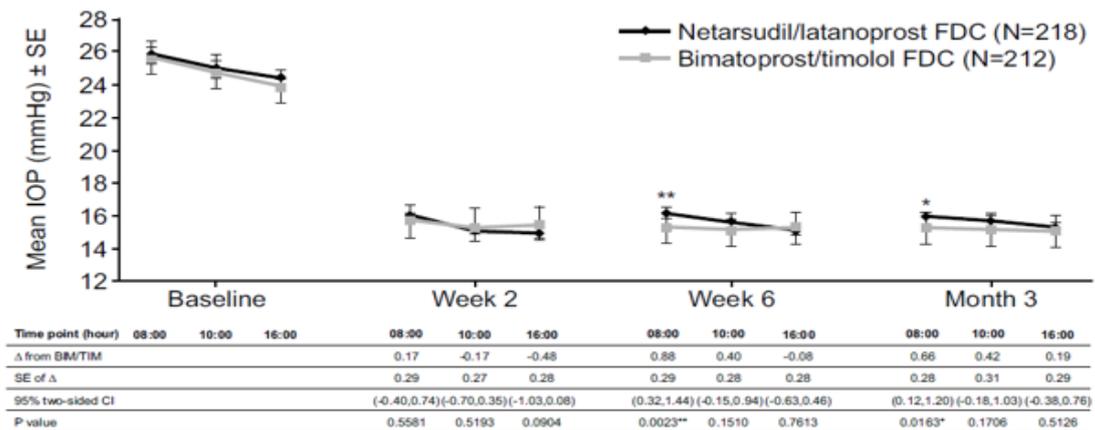


Figura 1: Eficácia hipotensora comparativa entre os dois tratamentos ao longo dos momentos de medição - estudo MERCURY 3 (Fonte: Extraído da referência 1).

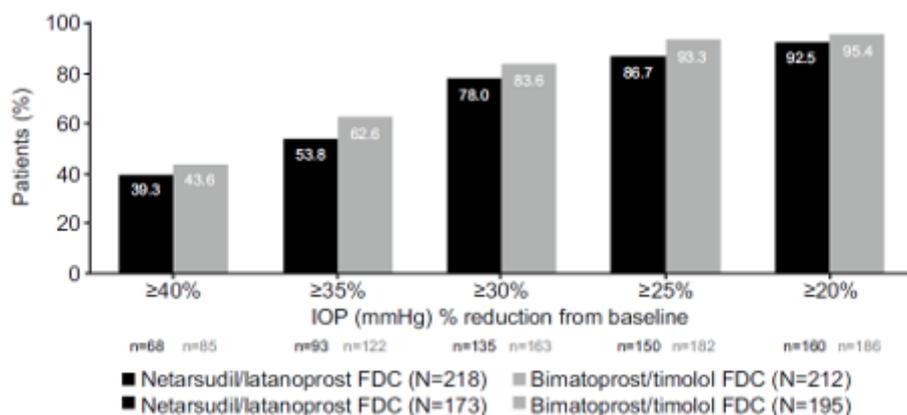


Figura 2: Proporção de doentes que atingiu objetivos categóricos em termos da redução média da PIO ao mês 3 de tratamento, em relação ao basal, por percentagem de redução - estudo MERCURY 3 (Fonte: Extraído da referência 1).

### Desvio médio no campo visual

Para a medida de eficácia desvio médio no campo visual não foram disponibilizados dados que permitam estabelecer uma avaliação comparativa entre tratamentos.

### Qualidade de vida

Os valores obtidos na pontuação do questionário NEI VFQ-25 – questionário de qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) especificamente concebido para avaliação no âmbito da Oftalmologia – eram idênticos na avaliação no basal dos braços aleatorizados para LAT/NET ou BIM/TIM. No mês 6, o valor médio das pontuações de HRQoL era superior no grupo tratado com BIM/TIM ( $p=0,0215$ ), indicando melhor qualidade de vida. A mesma diferença foi verificada aos 6 meses para doentes que terminaram precocemente o estudo ( $p=0,0020$ ).

Na maioria das subescalas analisadas, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre os braços de tratamento. Contudo, em termos da subescala “visão geral”, houve uma diferença, estatisticamente, significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6 na variação face ao basal (LAT/NET - 1,4 vs. BIM/TIM - 1,5 ( $p=0,0076$ )), com vantagem para o comparador BIM/TIM. Não houve diferença significativa dentro de cada um dos braços de tratamento face ao basal.

Para a subescala “dor ocular”, observou-se também uma diferença, estatisticamente, significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6, com vantagem na respetiva pontuação para o comparador BIM/TIM: 70,9 vs. 83,9 [ $p\leq 0,0001$ ].

Os valores médios obtidos no score SF-36 – questionário de HRQoL global – não foram estatisticamente diferentes entre os grupos nem no basal nem ao mês 6 de tratamento.

Os resultados da qualidade de vida mostram que a perceção da função visual dos doentes é superior nos doentes tratados com BIM/TIM comparativamente com LAT/NET, e o valor p indicado é estatisticamente significativo. Esta diferença verificou-se nos valores agregados globais, e em subescalas como “visão geral” e “dor ocular”.

A perceção da qualidade de vida global pelos doentes não foi diferente nos dois grupos em estudo.

## Segurança

Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram os locais (eventos adversos oculares, EAO) e a gravidade variou entre o ligeiro a moderado. A grande maioria dos EAO reportados foi relacionada com o tratamento, e a incidência de EAO reportados foi superior no grupo tratado com LAT/NET. O EAO mais frequente foi hiperémia ocular: 33% no grupo LAT/NET vs. 10,6% no grupo BIM/TIM. A presença de córnea *verticillata* foi de 11% no grupo LAT/NET e 0% no grupo BIM/TIM. A presença de hemorragia conjuntival foi de 8,3% no grupo LAT/NET e de 2,4% no grupo BIM/TIM.

A incidência de eventos não oculares foi muito baixa nos dois grupos (<0,5%). Foi reportada uma morte no estudo (acidente de viação) que não foi considerada como estando relacionada com o tratamento.

Verificaram-se eventos adversos graves em 14 doentes, todos não oculares e todos considerados não relacionados ou muito provavelmente não relacionados com o tratamento.

O número de doentes que descontinuou o tratamento por EAO locais no grupo tratado com LAT/NET (20%) foi superior ao número de doentes que descontinuaram no grupo BIM/TIM (1,9%). Dos casos em que o tratamento foi descontinuado os efeitos adversos resolveram com ou sem sequelas.

Os resultados de segurança mostram que LAT/NET, a par dos restantes fármacos hipotensores oculares, aparenta não originar eventos adversos sistémicos. Não foram verificados eventos adversos novos não descritos previamente em estudos de cada molécula avaliada isoladamente. Não se verificaram casos de hipotensão ocular grave secundária ao tratamento.

## Revisão sistemática da literatura (RSL) e comparação indireta

### Revisão sistemática da literatura (RSL)<sup>5</sup>

O TAIM submeteu ainda uma Revisão sistemática<sup>5</sup>, com potencial método de comparação indireta de tratamentos (ITC), efetuada com vista a aferir a exequibilidade de estimar o efeito relativo do tratamento com latanoprost + netarsudil, comparativamente às outras combinações fixas disponíveis, em adultos com OAG ou HTO para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcione uma redução insuficiente da PIO. As combinações fixas estudadas incluíam os comparadores de interesse definidos, anteriormente, e sem evidência de comparação direta disponível: latanoprost + timolol e brimonidina + brinzolamida.

A RSL foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e as orientações do NICE, para a síntese da evidência e tomada de decisão.

A pesquisa nas bases bibliográficas eletrônicas foi realizada a 16 de novembro 2022. A seleção foi feita por título e por leitura completa do artigo.

Foram efetuadas pesquisas nas seguintes bases de dados eletrônicas: EMBASE (1974 ao presente, incluindo PubMed); *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (*Cochrane Library*); *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) *HTA Database*; *CRD National Health Service* (NHS) *Economic Evaluation Database* (EED) (1994 a 2015), SchARRHUD (2010 ao presente); EuroQol. A pesquisa inicial, foi complementada com análise de literatura cinzenta em Dezembro 2022: pesquisa manual de conferências nos dois anos anteriores (*World Glaucoma Congress*, *World Ophthalmology Congress*, *European Glaucoma Society (EGS) Congress*), páginas de agências de avaliação de tecnologias de saúde (NICE, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), SMC) e listas de referências, *websites* de empresas/ produtos potencialmente encarados como comparadores. Foi ainda conduzida uma pesquisa na base de dados “ClinicalTrials.gov”, para cruzar os estudos relevantes identificados com os estudos provenientes da pesquisa das bases de dados eletrônicas e dos congressos científicos. No caso da existência de referências adicionais, as mesmas foram incluídas como literatura cinzenta.

Os resultados das pesquisas foram avaliados de forma independente por dois revisores durante a triagem dos títulos e *abstracts* das publicações, sendo as discrepâncias resolvidas por um terceiro revisor. A extração dos dados foi duplamente validada por um elemento externo.

Foi realizada a avaliação da qualidade de evidência (realizada por dois revisores de forma independente), com recurso à ferramenta reportada pelo NICE *Single Technology Appraisal: User Guide for Company Evidence Submission Template* (baseado na *University of York’s Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) *checklist*), ferramenta que avalia sete domínios de vieses. Contudo, os autores não reportam a avaliação global do risco de viés.

Os critérios de inclusão da RSL estão indicados na Tabela 3.

Tabela 3: PICOS aplicados na seleção dos estudos da revisão sistemática (RSL) (Fonte: Extraído da referência 4).

Selection criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients with POAG or OHT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies that do not include patients of interest to the SLR</li> <li>• Studies with a mixed patient population that do not present outcomes separately for patients of interest and patients not of interest, with only a minority of patients being of interest</li> </ul>
Interventions/ comparators	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roclanda</li> <li>• Prostaglandin analogues:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bimatoprost (Lumigan, Lumopta, Lumivis, Lumifor)</li> <li>○ Latanoprost (Kalatan, Xelpros, Latoprost RT, Hysite, Xanopt, Latanoprost Greenstone)</li> <li>○ Tafluprost (Zioptan, Saflutan, Taflotan, Tapros)</li> <li>○ Travoprost (Travatan, Travoptic, Travoftal, Travosun, Provastor, Tralub, Leachim, Hamituf, Vizitrav, Antiglau, Travamed, Travapress, Travop, Travo, Travo-Z, Travocest, Ocusopt, Zovatra, Travidight, Travoprost Z, Travopta, Vimaxan, Traglafka, Stavorio, Hamituf)</li> </ul> </li> <li>• Beta-blockers                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Betaxolol (Kerlone)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No intervention / comparators of interest</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carteolol hydrochloride (Ocupress)</li> <li>○ Levobunolol hydrochloride (Betagan)</li> <li>○ Timolol maleate (Blocadren, Timol, Timoptol, Timoptic, Timoftol, Tiloptic)</li> <li>• Carbonic anhydrase inhibitors:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acetazolamide (Diamox)</li> <li>○ Brinzolamide</li> <li>○ Dorzolamide (Trusopt)</li> </ul> </li> <li>• Sympathomimetics:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apraclonidine (Lopidine)</li> <li>○ Brimonidine tartrate</li> </ul> </li> <li>• Selective laser trabeculoplasty (SLT)</li> <li>• Trabecular stent bypass microsurgery</li> </ul>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Response to treatment based on: IOP, visual field, visual acuity, Ocular Surface Disease Index (mean values, absolute/percentage reductions, change from baseline, number/percentage of patients meeting prespecified response thresholds)</li> </ul> </li> <li>• Safety                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse events (ocular, systemic)</li> <li>• Treatment-emergent adverse events</li> <li>• Serious adverse events</li> <li>• Compliance</li> <li>• Tolerability</li> </ul> </li> <li>• Other</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No reported outcomes of interest, i.e., only reporting pharmacodynamics, pharmacokinetics, genetic, cellular, or molecular outcomes</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortality</li> <li>• Quality of life</li> </ul>	
Study type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-RCTs</li> <li>• Observational studies (including patient registries)</li> <li>• Cross sectional studies</li> <li>• Animal studies</li> <li>• In vitro/ex vivo studies</li> <li>• Individual case study reports</li> </ul>
Publication type	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Article, conference abstract, conference paper, article in press</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Short survey</li> <li>• Reviews</li> <li>• Letters</li> <li>• Comment articles</li> </ul>
Language	<ul style="list-style-type: none"> <li>• English</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-English</li> </ul>

Com base na estratégia de pesquisa bibliográfica, foram identificados 4.539 artigos, aos quais se adicionaram 1.257 provenientes da literatura cinzenta. Após remoção de 242 duplicações, seguiram para *screening* de título e resumo 5.554 referências. Destas, 5.088 foram excluídas após a aplicação inicial dos critérios de elegibilidade descritos, e outras 349 foram eliminadas após revisão do texto integral. No final de todo o processo de triagem, 22 referências, representando 20 estudos aleatorizados e controlados, foram considerados para extração de dados.

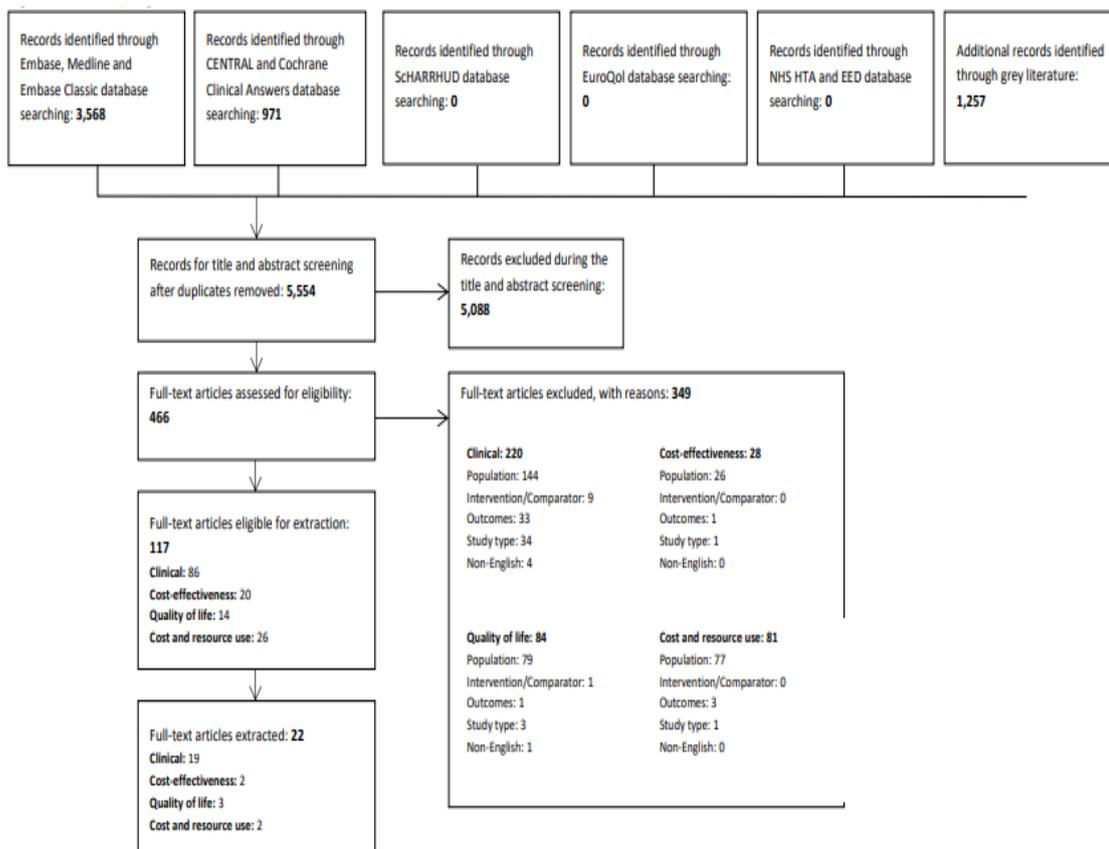


Figura 3: Diagrama PRISMA da RSL (Fonte: Extraído da referência 1).

No contexto terapêutico em avaliação, apenas quatro ensaios clínicos identificados na RSL poderiam fornecer evidência clínica diretamente relevante para as comparações indiretas de interesse: o estudo MERCURY 3 (já descrito anteriormente), e os estudos ODLASER<sup>6</sup>, Kozobolis et al. (2017)<sup>7</sup> e Guven Yilmaz et al. (2018)<sup>8</sup>.

Comparação indireta de tratamentos/meta-análise em rede (ITC/NMA)<sup>5</sup>

A RSL identificou 4 ensaios clínicos aleatorizados (Tabela 4) para potencial inclusão numa ITC (idealmente uma NMA), que avaliaram a eficácia e segurança de terapêuticas de combinação em dose fixa (FDC) no contexto de glaucoma de ângulo aberto (OAG) ou hipertensão ocular (HTO) para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcionasse uma redução insuficiente da pressão intraocular (PIO).

Tabela 4: Estudos para potencial inclusão numa ITC identificados na RSL (Fonte: Extraído da referência 1).

<b>Trial name</b>	<b>Intervention(s)</b>
MERCURY 3 <sup>5</sup>	Arm 1: Roclanda Arm 2: Bimatoprost/timolol
ODLASER <sup>2</sup>	Arm 1: SLT Arm 2: Brimonidine/timolol
Kozobolis et al. (2017) <sup>3</sup>	Arm 1: Brinzolamide/brimonidine Arm 2: Dorzolamide/timolol
Guven Yilmaz et al. (2018) <sup>4</sup>	Arm 1: Bimatoprost/timolol maleate Arm 2: Latanoprost/timolol maleate Arm 3: Travoprost/timolol maleate

- Estudo ODLASER<sup>6</sup>: estudo que decorreu num único centro, que comparou a eficácia da trabeculoplastia laser seletiva (SLT) com a combinação de dose fixa brimonidina + timolol, com início a 07/05/2015 e término a 25/07/2018. O estudo teve dois braços e os doentes eram randomizados selecionando um envelope selado que no interior tinha a indicação do número 1 ou 2. Os doentes do braço 1 (n=12) receberam SLT de 360 graus, num dos olhos, e os do braço 2 (n=11), tartarato de brimonidina a 0,2% + maleato de timolol a 0,5% (Combigan) duas vezes ao dia, num dos olhos. Os participantes foram seguidos durante 8 semanas após o início do tratamento. A pressão intraocular no basal e às 8 semanas foi avaliada usando a tonometria de Goldman. A PIO no basal foi a média de duas

medições, no basal e após 30 minutos. Os exames de seguimento realizavam-se cerca de 2h após o exame no basal, para melhor controlar as flutuações diurnas. Os principais critérios de inclusão foram: glaucoma POAG; idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 90 anos; em tratamento com análogo das prostaglandinas e com PIO não controlados com monoterapia. As características demográficas eram similares entre braços relativamente ao género, 55% homens e 45% mulheres, no entanto a distribuição racial era diferente. No braço 1, metade eram caucasianos e metade afro-americanos e no braço 2 maioritariamente de raça caucasiana (82%). Existiam também diferenças nas características clínicas relativamente ao tipo de análogo de prostaglandina usado e no grau de pigmentação da malha trabecular. Os doentes mantiveram durante o estudo o tratamento com análogo das prostaglandinas. Ambos os tratamentos, baixaram a PIO com significado estatístico, quando usados como tratamento adjuvante. A média de redução na PIO no braço 1 foi 28,4% (DP=0,17) e no braço 2 foi 28,2% (DP=0,12). A incidência de picos de pressão intraocular após a SLT foi de 8,3%.

- Kozobolis et al. (2017)<sup>7</sup>: Este estudo comparou a eficácia da combinação fixa de brinzolomida + brimonidina versus a combinação fixa de dorzolamida + timolol. Foi um estudo prospetivo, randomizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, conduzido num hospital universitário de maio a outubro de 2015. Foram incluídos 44 olhos de 44 doentes e randomizados para dois braços, braço A (dorzolamida + timolol) duas vezes ao dia e braço B (brinzolamida + timolol) duas vezes ao dia. Todos os doentes apresentavam glaucoma POAG recém-diagnosticado ou com POAG previamente tratados com outros medicamentos após um período de *washout* de 30 dias. O número de doentes, previamente, tratados era igual aos *naïves* em ambos os braços. Foram excluídos doentes submetidos a cirurgia ou com outros tipos de glaucoma, idade inferior a 18 anos, com PIO superior a 36 mmHg em qualquer dos momentos de avaliação, entre outros. Os doentes foram submetidos a um exame oftalmológico completo, incluindo tonometria de Goldman, antes e depois da administração do tratamento e depois à semana 1, 4, 8, e 12. A PIO foi avaliada duas vezes ao dia às 9.00h e às 16.00h. Em cada braço de 22 doentes foi avaliado um olho de cada doente. A média de idades foi de 65,2 anos no braço A e 65,3 no braço B; a proporção entre homens e mulheres era de 13,9 e 12,10 nos braços A e B respetivamente; a PIO basal média (manhã) era de 28,0 mmHg no braço A e de 28,6 no braço B. Após um seguimento de 12 semanas, a PIO média era de 21,0 mmHg no braço A e de 20,2 mmHg no braço B, com uma redução média de 7,0 mmHg no braço A e 8,4 mmHg no braço B (diferença significativa ( $p = 0,0343$ )). A PIO média basal avaliada à tarde, era de 28,2 mmHg no braço A e 28,4 mmHg no braço B, sem diferença significativa ( $p = 0,9798$ ). Após um seguimento de 12 semanas, a PIO média

era de 19,6 mmHg no braço A e de 20,5 mmHg no braço B, com uma redução média de 8,6 mmHg no braço A e 7,9 mmHg no braço B (sem diferença significativa ( $p = 0,3413$ )).

- Guven Yilmaz et al. (2018)<sup>8</sup>: estudo randomizado, prospectivo, que avaliou o efeito de bimatoprost + timolol em combinação de dose fixa (BTFC), latanoprost + timolol em combinação de dose fixa (LTFC), e travoprost + timolol em combinação de dose fixa (TTFC) na pressão intraocular avaliada nas 24h, com glaucoma de ângulo aberto. Foram incluídos 54 doentes com glaucoma de ângulo aberto. Todos os doentes faziam, previamente, terapêutica hipotensora com formulações lipídicas em monoterapia por um período de pelo menos 28 dias e mantinham PIO >21 mmHg (n=18 bimatoprost, n=18 latanoprost, e n=18 travoprost). Posteriormente, os doentes mudavam o tratamento para formulações de dose fixa com timolol. No braço 1 (n = 18) receberam BTFC, no braço 2 (n = 14) LTFC, e no braço 3 (n = 18) TTFC. Todos os doentes foram hospitalizados e a PIO monitorizada durante as 24h (10:00h, 14:00h, 18:00h, 22:00h, 02:00h, e 06:00h). As medições para determinação da variação média da PIO diurna eram feitas entre as 06:00h e as 18:00h, e as medições para a determinação da variação média noturna, às 22:00h e as 02:00h. Foram comparadas as variações na PIO entre braços de tratamento. O valor médio da PIO nas 24:00h não variou significativamente entre braços de tratamento (braço 1:  $14,6 \pm 2,9$  mmHg; braço 2:  $14,1 \pm 3,7$  mmHg e braço 3:  $15,8 \pm 2,0$  mmHg;  $p > 0,05$ ). A variação média diurna foi de  $\pm 2,3$  mmHg no braço 1,  $5,8 \pm 2,4$  mmHg no braço 2, e  $4,3 \pm 1,7$  mmHg no braço 3. A variação média noturna foi de  $3,2 \pm 2,8$  mmHg no braço 1,  $2,9 \pm 1,9$  mmHg no braço 2, e  $3,0 \pm 1,6$  mmHg no braço 3, sem diferenças significativas tanto na PIO diurna como na noturna, entre os três braços ( $p < 0,05$ ).

#### Análise de exequibilidade de comparação indireta

O estudo MERCURY 3 foi o único RCT que comparou diretamente uma FDC alternativa com o medicamento em avaliação latanoprost + netarsudil (Roclanda, LAT/NET). Assim, foi testada a exequibilidade de construção de uma rede de evidência que permitisse comparar indiretamente LAT/NET com outra FDC alternativa.

#### - Rede de evidência

A Figura 4 inclui a rede de evidência que incluiu os quatro estudos MERCURY 3, ODLASER, Kozobolis et al. (2017)<sup>7</sup> e Guven Yilmaz et al. (2018)<sup>8</sup>.

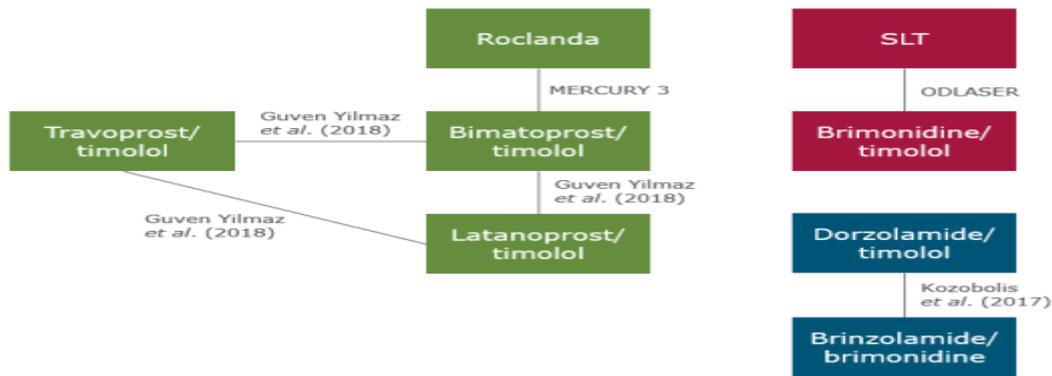


Figura 4: Rede de evidência com estudos de interesse (Fonte: Extraído da referência 1).

- Aspectos metodológicos da meta-análise em rede

Com base nesta rede de evidência, aparenta ser possível a construção de uma meta-análise em rede que permita a comparação indireta entre latanoprost + netarsudil e latanoprost + timolol, um dos dois principais comparadores identificados e o único para o qual não existe evidência direta, ancorada através do estudo Guven Yilmaz et al. (2018).

Após a análise das características do ensaio clínico referido, verifica-se que não seria exequível a sua inclusão numa ITC/NMA que possibilitasse a comparação indireta pretendida, dada a sua heterogeneidade excessiva face ao estudo MERCURY3, e ao elevado risco de viés intrínseco à condução do estudo. Estes problemas manifestavam-se a vários níveis no estudo Guven Yilmaz et al (2018): a ocultação do tratamento e da alocação ao braço de tratamento foram ambas inexistentes; taxas de abandono do estudo não se encontravam balanceadas entre grupos (possivelmente por influência da ausência de ocultação); não há evidência de que tenha sido efetuada uma análise ITT dos *outcomes* de eficácia; os *outcomes* de eficácia que foram quantificados não seriam, potencialmente, comparáveis com os do MERCURY 3: PIO média ao longo de 24 horas, diurna e noturna, sem seguimento longitudinal ao longo de momentos de medição, definidos por protocolo.

Após a exclusão do estudo Guven Yilmaz et al. (2018), é possível constatar que os restantes estudos apenas permitiriam comparações indiretas não ancoradas com latanoprost + netarsudil.

As situações excecionais que são formalmente consideradas como justificativas da utilização parcial ou total de evidência proveniente de comparações indiretas não ancoradas num comparador comum são as seguintes<sup>9</sup>:

- Análise de medidas de efeito específicas difíceis de obter por intermédio do *follow-up* de evidência aleatorizada, como, por exemplo, segurança a longo prazo.

- Análise de medidas eficácia nos casos em que estudos aleatorizados sejam, manifestamente, impossíveis de realizar, por exemplo no contexto de doenças raras ou ultra-raras, com as seguintes definições:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- Doenças ultra raras, definidas como uma doença com uma prevalência  $\leq$  a um doente por 100.000 pessoas.

Nos casos acima descritos, e quando não exista evidência proveniente de estudos aleatorizados, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas, de estudos com apenas um braço, ou em que apenas um deles seja relevante para a ITC, como seria o caso dos restantes estudos identificados na RSL: ODLASER e Kozobolis et al. (2017).

Pela análise do enquadramento terapêutico dos medicamentos em avaliação, e tendo também em consideração os dados epidemiológicos da doença, pode inferir-se que nenhuma das condicionantes justificativas da utilização parcial ou total de evidência proveniente de estudos não aleatorizados (ou braços não ancorados de estudos aleatorizados), previamente elencadas, se encontra satisfeita, pelo que os ensaios clínicos ODLASER e Kozobolis et al. (2017) também não deverão ser considerados para esta avaliação.

Por este motivo, nenhum dos estudos identificados pela RSL submetida poderá ser utilizado no âmbito da realização de uma ITC, pelo que as conclusões se baseiam na evidência comparativa direta disponível, que provém, exclusivamente, do estudo MERCURY 3.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de latanoprost + netarsudil foi depois analisado para cada medida de resultado.

### Acuidade visual – crítica (9)

Não foram apresentados resultados comparativos para esta medida de resultado.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a acuidade visual.

### Qualidade de vida – crítica (9)

Os valores obtidos na pontuação do questionário NEI VFQ-25 – questionário de qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) especificamente concebido para avaliação no âmbito da Oftalmologia – eram idênticos na avaliação no basal dos braços aleatorizados para LAT/NET ou BIM/TIM. No mês 6, o valor médio das pontuações de HRQoL era superior no grupo tratado com BIM/TIM ( $p=0,0215$ ), indicando melhor qualidade de vida. A mesma diferença foi verificada aos 6 meses para doentes que terminaram precocemente o estudo ( $p=0,0020$ ).

Na maioria das subescalas analisadas, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre os braços de tratamento. Contudo, em termos da subescala “visão geral”, houve uma diferença estatisticamente significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6 na variação face ao basal (LAT/NET - 1,4 vs. BIM/TIM 1,5 ( $p=0,0076$ ), com vantagem para o comparador BIM/TIM. Não houve diferença significativa dentro de cada um dos braços de tratamento face ao basal.

Para a subescala “dor ocular”, observou-se também uma diferença, estatisticamente, significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6, com vantagem na respetiva pontuação para o comparador BIM/TIM: 70,9 vs. 83,9 [ $p\leq 0,0001$ ].

Os valores médios obtidos no score SF-36 – questionário de HRQoL global – não foram, estatisticamente, diferentes entre os grupos nem no basal nem ao mês 6 de tratamento.

Os resultados da qualidade de vida mostram que a perceção da função visual dos doentes é superior nos doentes tratados com BIM/TIM comparativamente com LAT/NET, e o valor p indicado é

estatisticamente significativo. Esta diferença verificou-se nos valores agregados globais, e em subescalas como “visão geral” e “dor ocular”.

A percepção da qualidade de vida global pelos doentes não foi diferente nos dois grupos em estudo.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a qualidade de vida.

#### Pressão intraocular (PIO) – importante (6)

O valor da PIO diária variou entre 15,09 e 16,20 mmHg nos olhos em estudo tratados com LAT/NET, em todos os momentos de medição, e variou entre 15,09 e 15,67 mmHg nos olhos tratados com BIM/TIM. Os valores de alteração média da PIO em relação ao basal foram também, de uma forma geral, sobreponíveis entre os dois braços de tratamento em comparação. Adicionalmente, a proporção de doentes que atingiu determinados objetivos categóricos em termos da redução média da PIO diurna foi equivalente entre os dois braços de tratamento ao mês 3.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação pressão intraocular.

#### Desvio médio no campo visual – importante (6)

Não foram apresentados resultados comparativos para esta medida de resultado.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a desvio médio no campo visual.

#### Mortalidade por eventos adversos relacionados com o medicamento – crítica (9)

Não ocorreram mortes relacionadas com o medicamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a mortalidade por eventos adversos relacionados com o tratamento.

### Descontinuação do tratamento por eventos adversos – crítica (8)

O número de doentes que descontinuou o tratamento por EAO locais no grupo tratado com LAT/NET (20%) foi superior ao número de doentes que descontinuaram no grupo BIM/TIM (1,9%).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a descontinuação do tratamento por eventos adversos.

### Eventos adversos graves – crítica (7)

Verificaram-se eventos adversos graves em 14 doentes, todos não oculares e todos considerados não relacionados ou muito provavelmente não relacionados com o tratamento.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a eventos adversos graves.

### Eventos adversos – importante (6)

Os eventos adversos mais frequentemente reportados foram os locais (eventos adversos oculares, EAO) e a gravidade variou entre o ligeiro a moderado. A grande maioria dos EAO reportados foi relacionada com o tratamento, e a incidência de EAO reportados foi superior no grupo tratado com LAT/NET. O EAO mais frequente foi hiperémia ocular: 33% no grupo LAT/NET vs. 10,6% no grupo BIM/TIM. A presença de córnea *verticillata* foi de 11% no grupo LAT/NET e 0% no grupo BIM/TIM. A presença de hemorragia conjuntival foi de 8,3% no grupo LAT/NET e de 2,4% no grupo BIM/TIM.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de latanoprost + netarsudil em comparação com brimatoprost + timolol em relação a eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

As conclusões obtidas encontram-se sumariadas na tabela apresentada de seguida (Tabela 5). Estas dizem respeito exclusivamente ao Risco de Viés dos dados obtidos através da análise do estudo MERCURY 3.

Roclanda (Latanoprost+Netarsudil)

A qualidade da evidência foi globalmente classificada como moderada, qualidade moderada significa moderada certeza de resultados (significado: O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente).

Tabela 5: Avaliação do risco de viés.

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Acuidade visual	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	NA	NA		1
Pressão intraocular (PIO)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	NA	NA	NA	Moderada	1
Desvio médio no campo visual	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	NA	NA		1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	NA	NA	NA	Moderada	1
Mortalidade atribuída a efeitos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto**	NA	NA	NA	Moderada	1
Incidência de efeitos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto**	NA	NA	NA	Moderada	1
Incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto**	NA	NA	NA	Moderada	1
Incidência de efeitos adversos no global	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto**	NA	NA	NA	Moderada	1

Nota: ‘Sim’ significa ausência de problema nessa dimensão. \* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos na exposição prévia a análogos das prostaglandinas, que em teoria poderá subestimar o efeito terapêutico positivo de LAT/NET e estudo de não inferioridade. \*\*Verificou-se inferioridade relativamente à avaliação das medidas de segurança, com efeito incerto na adesão a longo. Os feitos adversos graves foram não relacionados com o tratamento ou provavelmente não relacionados com o tratamento.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de latanoprost + netarsudil, na *redução de pressão intraocular (PIO) elevada em doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil proporcione uma redução insuficiente da PIO*.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de latanoprost + netarsudil na população de: doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil proporcione uma redução insuficiente da PIO, em que a intervenção era latanoprost + netarsudil, e os comparadores bimatoprost + timolol, latanoprost + timolol e brimonidina + brizolamida.

O TAIM submeteu o estudo MERCURY 3, um ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por comparador ativo (bimatoprost/timolol 0,03/0,5%), que decorreu por um período de 180 dias com o objetivo de avaliar a eficácia hipotensora e segurança do latanoprost + netarsudil em doentes com pressão intraocular elevada. Os resultados de redução da pressão intraocular foram sobreponíveis entre os dois braços a partir das 2 semanas e até ao mês 3. Nível de precisão adequado, com base nos IC95% de pequena amplitude. A pressão média diária não apresentava de igual modo diferenças significativas entre os dois grupos, ao longo dos vários parâmetros específicos do estudo. Considera-se que os tratamentos são equivalentes quanto ao parâmetro de eficácia global pressão intraocular (PIO). Verificou-se inferioridade relativamente ao comparador na medida de resultado crítica, qualidade de vida, e nas medidas de segurança avaliadas.

O TAIM submeteu ainda uma Revisão sistemática<sup>5</sup>, com potencial método de comparação indireta de tratamentos (ITC), efetuada com vista a aferir a exequibilidade de estimar o efeito relativo do tratamento com latanoprost + netarsudil, comparativamente às outras combinações fixas disponíveis, em adultos com OAG ou HTO para os quais a monoterapia com uma prostaglandina proporcione uma redução insuficiente da PIO. As combinações fixas estudadas incluíam os comparadores de interesse definidos anteriormente e sem evidência de comparação direta disponível: latanoprost + timolol e brimonidina + brinzolamida.

Com base na rede de evidência apresentada, aparentou ser possível a construção de uma meta-análise em rede que permitisse a comparação indireta entre latanoprost + netarsudil e latanoprost + timolol,

um dos dois principais comparadores identificados e o único para o qual não existe evidência direta, ancorada através do estudo Guven Yilmaz et al. (2018).

Após a análise das características do ensaio clínico referido, verifica-se que não seria exequível a sua inclusão numa ITC/NMA que possibilitasse a comparação indireta pretendida, dada a sua heterogeneidade excessiva face ao estudo MERCURY3, e ao elevado risco de viés intrínseco à condução do estudo. Após a exclusão do estudo Guven Yilmaz et al. (2018), é possível constatar que os restantes estudos apenas permitiriam comparações indiretas não ancoradas com latanoprost + netarsudil.

As situações excecionais que são formalmente consideradas como justificativas da utilização parcial ou total de evidência proveniente de comparações indiretas não ancoradas num comparador comum são as seguintes:

- Análise de medidas de efeito específicas difíceis de obter por intermédio do *follow-up* de evidência aleatorizada, como, por exemplo, segurança a longo prazo.

- Análise de medidas eficácia em casos em que estudos aleatorizados sejam manifestamente impossíveis de realizar, por exemplo no contexto de doenças raras ou ultra raras, com as seguintes definições:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a cinco em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.

- Doenças ultra raras, definidas como uma doença com uma prevalência  $\leq$  a um doente por 100.000 pessoas.

Nos casos descritos acima, e quando não exista evidência proveniente de estudos aleatorizados, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas, de estudos com apenas um braço, ou em que apenas um deles seja relevante para a ITC, como seria o caso dos restantes estudos identificados nesta RSL: ODLASER e Kozobolis et al. (2017).

Pela análise do enquadramento terapêutico dos medicamentos em avaliação, e tendo também em consideração os dados epidemiológicos da doença, pode inferir-se que nenhuma das condicionantes justificativas da utilização parcial ou total de evidência proveniente de estudos não aleatorizados (ou braços não ancorados de estudos aleatorizados), previamente elencadas, se encontra satisfeita, pelo

que os ensaios clínicos ODLASER e Kozobolis et al. (2017) também não deverão ser considerados para esta avaliação.

Por este motivo, nenhum dos estudos identificados pela RSL submetida poderá ser utilizado no âmbito da realização de uma ITC, pelo que as conclusões acerca do valor terapêutico de latanoprost + netarsudil, se baseiam na evidência comparativa direta disponível, que provém exclusivamente do estudo MERCURY 3.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de latanoprost + netarsudil, na *redução de pressão intraocular (PIO) elevada em doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil proporcione uma redução insuficiente da PIO.*

Considerou-se que relativamente à evidência analisada acerca da utilização do medicamento latanoprost + netarsudil, face ao comparador bimatoprost + timolol, foi sugestiva de inferioridade terapêutica. Deste modo, recomenda-se que latanoprost + netarsudil não seja participado.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

No estudo MERCURY 3 relativamente à medida de eficácia mais relevante, a acuidade visual, não foram disponibilizados dados que permitam estabelecer uma avaliação comparativa entre tratamentos.

Na medida de eficácia sub-rogada ocular mais relevante, a pressão intraocular (PIO), verificou-se não inferioridade estatística e clínica de latanoprost + netarsudil (LAT/NET) relativamente a bimatoprost + timolol (BIM/TIM), na população com intenção de tratar (ITT), para um IC 95% de que existia uma diferença inferior a 1,5mmHg de PIO nos 9 momentos de medição analisados, e inferior a 1 mmHg em 6 dos 9 dos momentos de medição à semana 2, 6 e mês 3, entre os tratamentos. O valor da PIO diária variou entre 15,09 e 16,20 mmHg nos olhos em estudo tratados com LAT/NET, em todos os momentos de medição, versus 15,09 e 15,67 mmHg nos olhos tratados com BIM/TIM.

Contudo, não obstante os tratamentos terem evidenciado uma equivalência aparente em termos de redução e controlo clínico da PIO, a qualidade de vida reportada pelos doentes tratados com LAT/NET, na escala NEI VFQ-25, foi inferior à obtida com o comparador. Os valores obtidos na pontuação do questionário NEI VFQ-25 – questionário de qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL)

especificamente concebido para avaliação no âmbito da Oftalmologia – eram idênticos na avaliação basal nos grupos aleatorizados para LAT/NET ou BIM/TIM. No mês 6, o valor médio das pontuações de HRQoL era superior no grupo tratado com bimatoprost + timolol ( $p=0,0215$ ), indicando melhor qualidade de vida na população tratada com este comparador. A mesma diferença foi verificada aos 6 meses para doentes que terminaram precocemente o estudo ( $p= 0,0020$ ).

Na maioria das subescalas do NEI VFQ-25, não se verificaram diferenças com significado estatístico entre os grupos. Contudo, em termos da subescala “visão geral”, houve uma diferença estatisticamente significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6 na variação face ao basal (LAT/NET -1,4 vs. BIM/TIM 1,5 ( $p = 0,0076$ )), com vantagem para o comparador BIM/TIM. Para a subescala “dor ocular”, observou-se também uma diferença estatisticamente significativa entre LAT/NET e BIM/TIM no mês 6, com vantagem para o comparador BIM/TIM: 70,9 vs. 83,9 [ $p \leq 0,0001$ ].

O perfil de segurança do medicamento LAT/NET foi também inferior ao do comparador BIM/TIM. A grande maioria dos eventos adversos oculares (EAO) reportados foi considerada relacionada com o tratamento, e a incidência de EAO foi superior no grupo tratado com NET/LAT. O EAO mais frequente foi hiperémia ocular: 33% no grupo NET/LAT vs. 10.6% no grupo BIM/TIM. A presença de córnea *verticillata* foi de 11% no grupo LAT/NET e 0% no grupo BIM/TIM. A presença de hemorragia conjuntival foi de 8,3% no grupo LAT/NET e de 2.4% no grupo BIM/TIM.

A proporção de doentes que descontinuou o tratamento por EAO locais no grupo tratado com LAT/NET (20%) foi consideravelmente superior (10 vezes superior) ao número de doentes que descontinuaram no grupo BIM/TIM (1,9%), evidenciando a menor tolerabilidade dos doentes ao tratamento com LAT/NET. Esta situação poderá ter ainda mais impacto na adesão à terapêutica em contexto de prática clínica real, particularmente importante por tratar-se de uma terapêutica de utilização crónica.

Relativamente aos comparadores latanoprost + timolol e brimonidina + brizolamida, não foi apresentada evidência comparativa direta ou indireta.

## 10. Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de latanoprost + netarsudil, na *redução de pressão intraocular (PIO) elevada em doentes adultos com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular para os quais a monoterapia com uma prostaglandina ou o netarsudil*

*proporcione uma redução insuficiente da PIO.*

Considerou-se que relativamente à evidência analisada acerca da utilização do medicamento latanoprost + netarsudil, face ao comparador bimatoprost + timolol, foi sugestiva de inferioridade terapêutica. Deste modo, recomenda-se que latanoprost + netarsudil não seja participado.

Relativamente aos comparadores latanoprost + timolol e brimonidina + brizolamida, não foi apresentada evidência comparativa direta ou indireta.

## 11. Referências bibliográficas

- 1) ROCLANDA® (Latanoprost + Netarsudil) - PHARMACOTHERAPEUTIC REPORT. Prepared by Pharmalex. May 2023
- 2) Clinical Study Report: PG324-CS301, A prospective, double-masked, randomized, multi-center, active controlled, parallel-group 12-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to AR-13324 Ophthalmic Solution, 0.02% and Latanoprost Ophthalmic Solution, 0.005% in subjects with elevated intraocular pressure, 02 March 2018
- 3) Clinical Study Report: PG324-CS302, A prospective, double-masked, randomized, multi-center, active controlled, parallel-group, 3-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to AR-13324 Ophthalmic Solution 0.02% and latanoprost ophthalmic solution 0.005% in subjects with elevated intraocular pressure, 27 Feb 2018
- 4) Clinical Study Report: PG324-CS303, A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to Ganfort® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure (MERCURY 3), 13 October 2021
- 5) Feasibility assessment for an indirect treatment comparison for Roclanda® in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension, Santen, 29 March 2023
- 6) Comparing laser treatment to brimonidine /timolol eye drops in patients with primary open angle glaucoma, ISRCTN30070325 <https://doi.org/10.1186/ISRCTN30070325>
- 7) Kozobolis et al, Comparison of Dorzolamide/Timolol vs Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination Therapy in the Management of Primary Open-Angle Glaucoma, July 2016, European Journal of Ophthalmology 27(2), DOI:10.5301/ejo.5000826
- 8) Guven Yilmaz, S., Degirmenci, C., Karakoyun, Y. E., Yusifov, E. & Ates, H. The efficacy and safety of bimatoprost/timolol maleate, latanoprost/timolol maleate, and travoprost/timolol maleate fixed combinations on 24-h IOP. Int. Ophthalmol. 38, 1425–1431 (2018).

- 9) Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS). Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica de Tecnologias de Saúde - Versão 3.0 de 5 de agosto de 2022.