MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINATII (LATANOPROSTUM+NETARSUDILUM)

INDICAȚIE: Roclanda este indicat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare la care monoterapia cu o prostaglandină sau cu netarsudil nu conduce la o scădere suficientă a PIO

Data depunerii dosarului	**08.07.2026**
Numărul dosarului	**48927**

Punctaj: 64

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+NETARSUDILUM)

1.2. DC: Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție

1.3. Cod ATC: S01EE51

1.4. Data eliberării APP: 7 ianuarie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Santen Oy, Finlanda

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	*picături oftalmice, soluție*
Concentrație	*50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml*
Calea de administrare	*administrare oftalmică*
Mărimea ambalajului	*cutie cu 1 flac. din PP x 2,5 ml pic. oft. sol.*

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. CAZ 7115/27.07.2026, eliberat de Ministerul Sănătății:

Medicament	*Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție*
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	*45,78 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*45,78 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Roclanda este indicat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare la care monoterapia cu o prostaglandină sau cu netarsudil nu conduce la o scădere suficientă a PIO.

Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Roclanda trebuie inițiat numai de un oftalmolog sau un profesionist din domeniul sănătății cu specializare în oftalmologie.

Doze

Doza recomandată este de o picătură în ochiul(ochii) afectat(afectați), o dată pe zi, administrată seara. Pacienții nu trebuie să instileze zilnic mai mult de o picătură în ochiul(ochii) afectat(afectați).

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză administrată seara.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Roclanda la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Dacă se utilizează latanoprost + netarsudil concomitent cu alte medicamente oftalmice topice, fiecare medicament trebuie administrat la interval de cel puțin cinci minute unul de altul. Din cauza proprietăților vasodilatatoare ale netarsudilului, celelalte picături oftalmice trebuie administrate înainte de latanoprost + netarsudil. Unguentele oftalmice trebuie administrate ultimele.

Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea de latanoprost + netarsudil și pot fi puse la loc după 15 minute de la administrare.

La fel ca toate picăturile oftalmice, se recomandă compresia sacului lacrimal la nivelul cantusului medial (ocluzia punctelor), timp de un minut, pentru a reduce o posibilă absorbție sistemică. Aceasta trebuie efectuată imediat după instilarea fiecărei picături.

Trebuie evitat ca vârful flaconului de administrare să intre în contact cu ochiul, structurile din jurul acestuia, degetele sau orice altă suprafață, pentru a evita contaminarea soluției. Utilizarea de soluții contaminate poate duce la afecțiuni grave ale ochiului și pierderea ulterioară a vederii.

Perioada de valabilitate: 3 ani.

Flacon deschis: 4 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

Precizare SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania SANTEN OY, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+NETARSUDILUM) și DC Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție, pentru indicația terapeutică: *„Roclanda este indicat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare la care monoterapia cu o prostaglandină sau cu netarsudil nu conduce la o scădere suficientă a PIO”,* în conformitate cu criteriile de evaluare prevăzute în Tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare: *“Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.*

Glaucomul primar cu unghi deschis

Glaucomul este a doua cauză principală de orbire la nivel mondial. Glaucomul primar cu unghi deschis reprezintă aproximativ 74% din totalul cazurilor de glaucom la nivel mondial. În Europa, prevalența glaucomului primar cu unghi deschis în populația cu vârsta de peste 40 de ani a fost estimată la 2% în anul 2015.

Factorii de risc includ înaintarea în vârstă, antecedentele familiale, creșterea presiunii intraoculare și rasa, persoanele de origine africană prezentând un risc mai mare de a dezvolta glaucom cu unghi deschis.

Creșterea presiunii intraoculare este cel mai important factor de risc cunoscut pentru glaucomul primar cu unghi deschis. Studiile au demonstrat că reducerea presiunii intraoculare crescute poate reduce riscul de apariție a glaucomului cu unghi deschis sau poate întârzia dezvoltarea acestuia.

Glaucomul este o neuropatie optică progresivă care conduce la pierderea caracteristică a câmpului vizual și care poate provoca chiar orbirea datorită degenerescenței progresive a celulelor ganglionare de la nivelul retinei având ca rezultat schimbări la nivelul capului nervului optic. Fiziopatologia glaucomului primar cu unghi deschis nu este pe deplin înțeleasă. Creșterea presiunii intraoculare este un factor de risc pentru pierderea câmpului vizual în timp ce hipertensiunea oculară nu este o caracteristică în toate cazurile de glaucom.

Presiunea intraoculară este influențată de echilibrul dintre umoarea apoasă secretată de corpul ciliar și drenajul acesteia prin două căi independente: calea trabeculară, prin rețeaua trabeculară, și calea uveoscleralã.

Pacienții cu presiune intraoculară crescută și glaucom cu unghi deschis prezintă o rezistență crescută la drenajul umorii apoase prin rețeaua trabeculară.

Stadiile incipiente ale afecțiunii sunt asimptomatice, iar pacienții se pot prezenta la medic abia după apariția unei pierderi semnificative a câmpului vizual. Afecțiunea este adesea depistată în cadrul examinărilor oftalmologice de rutină, pe baza valorilor crescute ale presiunii intraoculare sau a modificărilor observate la examinarea fundului de ochi. Acuitatea vizuală rămâne neafectată atât timp cât vederea centrală este păstrată.

Diagnosticul de glaucom se stabilește la pacienții care prezintă leziuni caracteristice ale nervului optic, evidențiate prin examinarea fundului de ochi și testarea câmpului vizual, de regulă în prezența unei presiuni intraoculare crescute.

Scopul tratamentului glaucomului cu unghi deschis este reducerea presiunii intraoculare pentru a păstra funcția vizuală. Există dovezi că reducerea presiunii intraoculare în cazurile de hipertensiune oculară sau de glaucom cu unghi deschis (inclusiv atunci când pacientul prezintă valori normale ale presiunii intraoculare) poate întârzia progresia bolii și poate reduce riscul apariției pierderii câmpului vizual sau poate întârzia agravarea acesteia.

Tratamentul pentru reducerea presiunii intraoculare poate fi farmacologic (în principal, administrat topic) sau chirurgical (inclusiv prin terapie laser). Tratamentul de primă linie constă, de regulă, în administrarea unui medicament topic, de exemplu, din clasa prostaglandinelor, a beta-blocantelor și, mai rar, a agoniștilor alfa-adrenergici.

În Europa, prostaglandinele administrate topic sunt utilizate mai frecvent ca tratament inițial, în special latanoprostul. În cazul unei reduceri insuficiente a presiunii intraoculare, ghidurile Societății Europene de Glaucom recomandă utilizarea unui alt medicament în monoterapie sau a unei terapii combinate.

În cazul în care tratamentele farmacologice oftalmice nu dau rezultate satisfăcătoare, tratamentul laser sau intervenția chirurgicală reprezintă alternative terapeutice.

Roclanda este o combinație în doză fixă a două substanțe active: netarsudil (un inhibitor al Rho-kinazei) și latanoprost (un analog de prostaglandină).

Cele două componente reduc presiunea intraoculară prin creșterea drenajului umorii apoase. Deși atât netarsudilul, cât și latanoprostul reduc presiunea intraoculară prin creșterea drenajului umorii apoase, mecanismele lor de acțiune sunt diferite.

Studiile la animale și la om au sugerat că mecanismul de acțiune principal al netarsudilului, un inhibitor al Rho-kinazei, este creșterea efluxului la nivelul rețelei trabeculare. De asemenea, aceste studii sugerează că netarsudilul scade PIO prin reducerea presiunii venoase episclerale.

Studiile la animale și la om au arătat că mecanismul de acțiune principal al latanoprostului, un analog al prostaglandinei F2α, este creşterea efluxului la nivelul căii uveosclerale, deși la om a fost raportată o anumită creștere a facilitării efluxului (reducerea rezistenței la eflux).

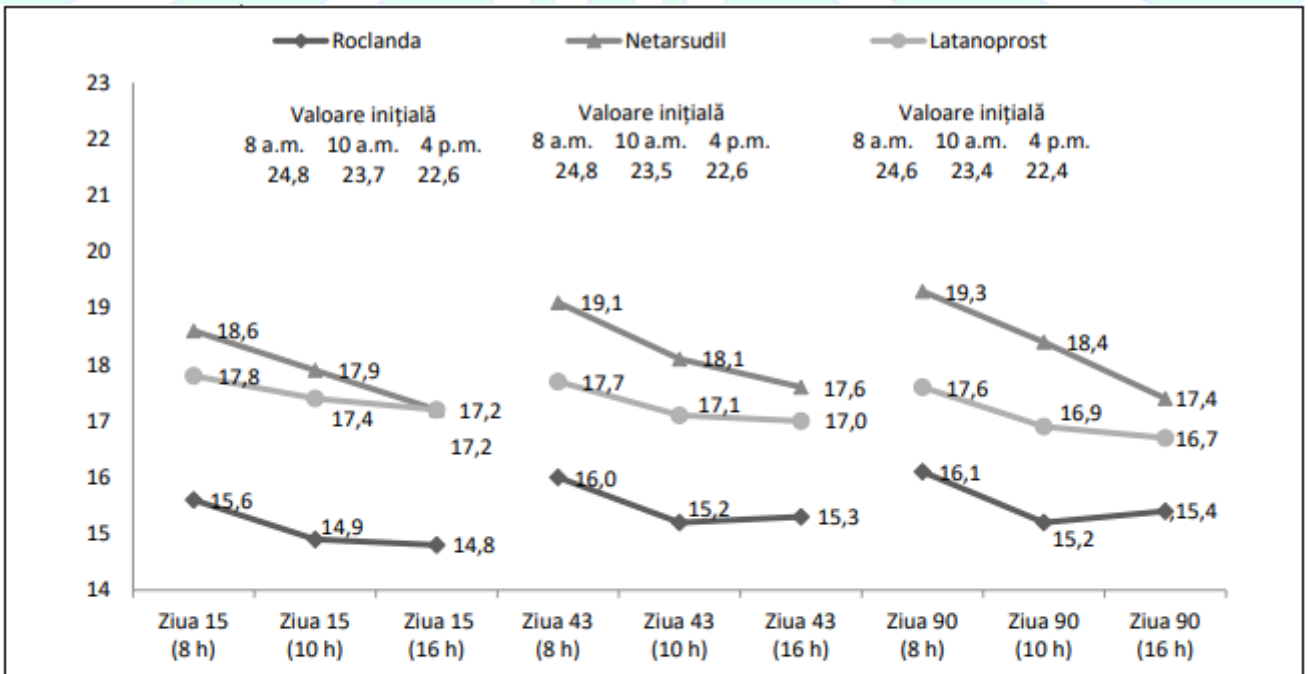
Medicamentul Roclanda a fost autorizat centralizat în Europa prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2021) 133 (final) din 7 ianuarie 2021.

Eficacitatea și siguranța clinică

Roclanda a fost evaluat în 3 studii clinice de fază 3 randomizate, dublu-orb, multicentrice, la 1686 de pacienți cu glaucom cu unghi deschis și valori mari ale presiunii intraoculare. În studiile 301 și 302 au fost înrolați subiecți cu PIO <36 mmHg și a fost comparat efectul de scădere a PIO a latanoprost + netarsudil cu administrare o dată pe zi, cu efectul administrării individuale de netarsudil 0,02% o dată pe zi și latanoprost 0,005% o dată pe zi. Durata tratamentului a fost de 12 luni pentru Studiul 301 și de 3 luni pentru Studiul 302. Vârsta mediană a participanților la studiu a fost de 66 de ani (intervalul de la 18 la 99 de ani). Studiul 303 a evaluat eficacitatea în reducerea presiunii intraoculare a latanoprost + netarsudil, în comparație cu bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%. Durata tratamentului a fost de 6 luni. Studiile 301 și 302 au fost concepute pentru a demonstra superioritatea administrării combinației latanoprost + netarsudil o dată pe zi, seara, față de administrarea individuală a componentelor sale, netarsudil 0,02% o dată pe zi și latanoprost 0,005% o dată pe zi. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost media celor mai mici pătrate cu privire la PIO la fiecare dintre cele 9 momente ale observării, măsurate la orele 08:00, 10:00 și 16:00 în ziua 15, ziua 43 și ziua 90. Media efectului de scădere a PIO indus de latanoprost + netarsudil a fost cu 1 până la 3 mmHg mai mare decât cel indus de administrarea în monoterapie de netarsudil 0,02% sau latanoprost 0,005%, pe parcursul a 3 luni (Figurile 1 și 2). În cadrul Studiului 301, scăderea PIO a fost menținută, demonstrând superioritatea

statistică a combinației latanoprost + netarsudil pe parcursul perioadei celor 12 luni de tratament. În toate cazurile, diferențele dintre media celor mai mici pătrate cu privire la PIO au fost relevante clinic și semnificative statistic (p <0,0001) pe parcursul urmăririi până în luna 3. Aproximativ 30% din subiecții din studiile de fază 3 aveau o valoare inițială a PIO ≥27 mmHg (132, 136 și 143 în grupurile de tratament cu latanoprost + netarsudil, latanoprost și, respectiv, netarsudil). La acești subiecți, tratamentul cu latanoprost + netarsudil s-a dovedit semnificativ superior statistic în ceea ce privește eficacitatea de scădere a PIO, față de fiecare dintre componentele sale, la toate momentele de timp. În ambele studii, comparativ cu latanoprost în monoterapie, medicamentul combinat a redus PIO cu o valoare situată între 1,7 mmHg până la la 3,7 mmHg, iar comparativ cu netarsudil în monoterapie, cu o valoare situată între 3,4 mmHg până la 5,9 mmHg.

Figura 1: Studiul 301 Media PIO (mmHg) în funcție de grupa de tratament și diferența între media PIO în funcție de tratament

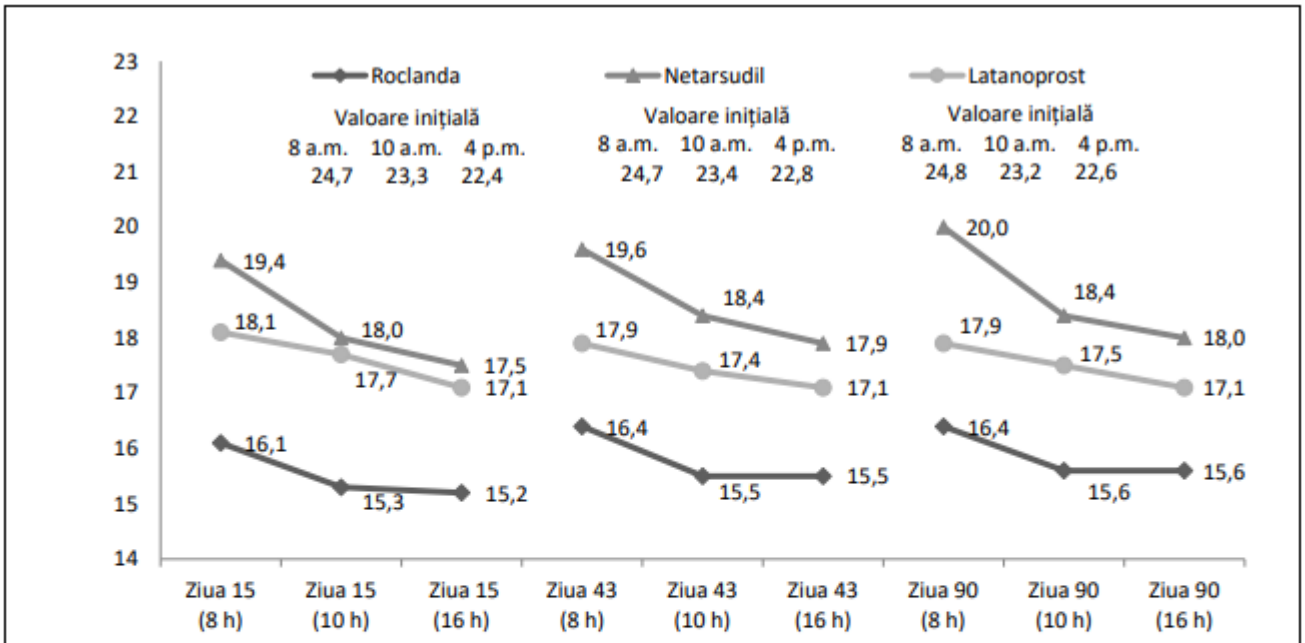


latanoprost + netarsudil comparativ cu netarsudil IÎ 95%	**3,0 (2,5, 3,6)**	**3,0 (2,4, 3,6)**	**2,4 (1,9, 3,0)**	**3,2 (2,6, 3,8)**	**2,9 (2,3, 3,5)**	**2,3 (1,7, 2,8)**	**3,1 (2,5, 3,8)**	**3,2 (2,5, 3,8)**	**2,0 (1,4, 2,6)**
latanoprost + netarsudil comparativ cu latanoprost IÎ 95%	**2,3 (1,7, 2,8)**	**2,6 (2,0, 3,2)**	**2,3 (1,8, 2,9)**	**1,7 (1,1, 2,4)**	**1,9 (1,3, 2,5)**	**1,7 (1,1, 2,2)**	**1,5 (0,9, 2,1)**	**1,7 (1,1, 2,3)**	**1,3 (0,7, 1,9)**

Media celor mai mici pătrate cu privire la PIO la fiecare moment de după momentul inițial a fost derivată prin intermediul unei analize de covarianță ajustată pentru PIO la momentul inițial și bazată pe datele observate pentru

toți subiecții randomizați (238 în grupa de tratament cu latanoprost + netarsudil, 244 în grupa de tratament cu netarsudil, 236 în grupa de tratament cu latanoprost).

Figura 2: Studiul 302 Media PIO (mmHg) în funcție de grupa de tratament și diferența între media PIO în funcție de tratament



latanoprost + netarsudil comparativ cu netarsudil IÎ 95%	**3,4 (2,8, 3,9)**	**2,7 (2,2, 3,2)**	**2,2 (1,7, 2,8)**	**3,2 (2,6, 3,8)**	**2,9 (2,3, 3,4)**	**2,3 (1,8, 2,9)**	**3,6 (3,0, 4,2)**	**2,8 (2,3, 3,4)**	**2,4 (1,9, 2,9)**
latanoprost + netarsudil comparativ cu latanoprost IÎ 95%	**2,0 (1,5, 2,6)**	**2,4 (1,9, 2,9)**	**1,9 (1,3, 2,4)**	**1,5 (0,9, 2,1)**	**1,9 (1,3, 2,4)**	**1,6 (1,0, 2,1)**	**1,5 (0,9, 2,2)**	**2,0 (1,4, 2,5)**	**1,5 (1,0, 2,1)**

Media celor mai mici pătrate cu privire la PIO la fiecare moment de după momentul inițial a fost derivată prin intermediul unei analize de covarianță ajustată pentru PIO la momentul inițial și bazată pe datele observate pentru toți subiecții randomizați (245 în grupa de tratament cu latanoprost + netarsudil, 255 în grupa de tratament cu netarsudil, 250 în grupa de tratament cu latanoprost).

Aproximativ 67% din subiecții incluși în grupele de tratament cu latanoprost + netarsudil din studiile de fază 3 au fost de rasă europeană, iar 30% au fost de rasă negroidă sau afro-americană. Mai mult de jumătate au avut vârsta ≥65 de ani. Cu excepția incidenței de cornea verticillata, nu a fost observată nicio altă diferență în profilul de siguranță între rase sau grupe de vârstă.

Ratele de finalizare a terapiei în studiile 301 și 302 au fost mai scăzute în grupul de tratament cu latanoprost + netarsudil și netarsudil, față de grupul de tratament cu latanoprost. Ratele de întrerupere din cauza reacțiilor

adverse în luna 3 au fost de 8,7% în baza de date pentru grupul de tratament cu latanoprost + netarsudil, față de 7,6% în baza de date pentru grupul de tratament cu netarsudil și de 1,0% în baza de date pentru grupul de tratament cu latanoprost. Ratele de întrerupere din cauza reacțiilor adverse în luna 12, în cadrul Studiului 301, au fost de 19,7% pentru grupul de tratament cu latanoprost + netarsudil, față de 21,7% pentru grupul cu netarsudil și de 1,7% pentru grupul cu latanoprost. Majoritatea întreruperilor au fost asociate cu evenimente adverse oculare. Reacția adversă raportată cel mai frecvent în asociere cu întreruperea terapiei în grupul de tratament cu latanoprost + netarsudil a fost hiperemia conjunctivală (7,6% în luna 12). Majoritatea reacțiilor adverse oculare raportate în cazul utilizării de latanoprost + netarsudil au fost de intensitate ușoară.

Studiul 303 a fost un studiu prospectiv, cu mascare dublă, randomizat, multicentric, controlat activ, cu grup paralel de tratament, cu durata de 6 luni, de evaluare a siguranței și eficacității în reducerea presiunii intraoculare ale latanoprost + netarsudil, în comparație cu bimatoprost + timolol, la 430 de subiecți cu presiune intraoculară crescută. Subiecții au fost repartizați aleatoriu la un regim de tratament cu doză fixă planificată cu latanoprost + netarsudil o picătură (218 subiecți), o dată pe zi (QD), în fiecare seară, în ambii ochi (OU) sau cu medicamentele de comparație bimatoprost + timolol (212 subiecți), o picătură QD, în fiecare seară, OU, timp de aproximativ 180 de zile după o perioadă de eliminare a medicamentului din organism.

Rezultatul final principal din punct de vederea al eficacității a fost dat de comparația dintre latanoprost + netarsudil și bimatoprost + timolol în ceea ce privește PIO medie, la reperele orare specificate în Săptămâna 2, Săptămâna 6 și Luna 3. Analiza primară a fost efectuată la populația ITT, cu calculele efectuate prin metoda Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Această analiză a demonstrat noninferioritatea clinică a soluției oftalmice de latanoprost + netarsudil, față de bimatoprost + timolol, cu administrare QD la populația ITT, cu limita superioară a IÎ 95% aproape de valoarea diferenței (latanoprost + netarsudil - bimatoprost + timolol) ≤1,5 mmHg pentru toate cele 9 repere și ≤ 1,0 mmHg la majoritatea reperelor orare (6 din 9) din Săptămâna 2 până la Luna 3, care au îndeplinit criteriile de succes. Pragul pentru non-inferioritatea clinică a latanoprost + netarsudil QD față de bimatoprost + timolol QD (diferența între grupuri ≤1,5 mmHg) a fost demonstrată la populația PP în 8 din cele 9 repere orare (08:00, 10,0 și 16:00) în Săptămâna 2, până la Luna 3, folosind metoda MCMC. Cu toate acestea, non-inferioritatea clinică nu a fost obținută în ansamblu, întrucât în Săptămâna 6, la reperul orar 08:00, IÎ 95% superior a fost 1,55. În ansamblu, a existat o reducere medie a PIO similară pe tot parcursul zilei la aproximativ 9,5 mmHg între ambele grupuri de tratament, latanoprost + netarsudil și bimatoprost + timolol.

Rata generală de întrerupere a tratamentului de studiu din cauza TEAE a fost de 11,2%. Mai mulți subiecți din grupul de tratament cu latanoprost + netarsudil QD au întrerupt tratamentul de studiu din cauza unei TEAE (20,2%), în comparație cu grupul de tratament cu bimatoprost + timolol QD (1,9%), iar majoritatea TEAE care au dus la întreruperea tratamentului au fost TEAE oculare. Nu s-au raportat evenimente adverse aferente tratamentului în

niciun de grup de tratament, iar profilul de siguranță rămâne consecvent cu profilul cunoscut pentru latanoprost + netarsudil și/sau latanoprost sau netarsudil în monoterapie.

Eficacitatea și siguranța latanoprost + netarsudil la subiecții cu epiteliu cornean compromis sau patologii oculare coexistente, de exemplu pseudoexfolierea și sindromul de dispersie a pigmentului, nu au fost stabilite.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

La data de 5 iulie 2023, HAS a emis un aviz favorabil privind rambursarea medicamentului Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție, pentru indicația aprobată. ROCLANDA este un tratament de linia a doua, indicat pacienților cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare, în cazul unui răspuns insuficient la monoterapia cu analogi de prostaglandine sau cu netarsudil, atunci când se impune instituirea unei terapii combinate.

Având în vedere caracterul limitat al dovezilor care susțin non-inferioritatea ROCLANDA, precum și profilul său de tolerabilitate mai puțin favorabil comparativ cu GANFORT (bimatoprost/timolol), Comisia pentru Transparență recomandă utilizarea cu prioritate a asocierilor care conțin un beta-blocant și utilizarea ROCLANDA (latanoprost/netarsudil) în special la pacienții cu contraindicații la beta-blocante.

Deoarece ROCLANDA conține un conservant, utilizarea sa nu este de preferat față de colirurile fără conservanți, în special la pacienții cu sindrom de ochi uscat sau cu alte afecțiuni ale suprafeței oculare.

ROCLANDA **are un beneficiu terapeutic scăzut** pentru indicația aprobată prin autorizația de punere pe piață și nu este considerat un medicament care să aducă un beneficiu suplimentar semnificativ pentru sănătatea publică. Studiile clinice MERCURY 1 și MERCURY 2 au demonstrat că asocierea fixă de latanoprost 0,005% și netarsudil 0,02% reduce presiunea intraoculară mai eficient decât fiecare componentă administrată separat, efectul menținându-se până la 12 luni, conform datelor din studiul MERCURY 1.

În studiul MERCURY 3, care a inclus 430 de pacienți în analiza ITT, ROCLANDA a demonstrat non-inferioritate față de GANFORT (bimatoprost 0,03% + timolol 0,5%). Totuși, acest rezultat nu a fost confirmat pe deplin în analiza per protocol, care a inclus 339 de pacienți, unde 8 dintre cele 9 măsurători au avut intervale de încredere care au respectat marja de non-inferioritate de 1,5 mmHg, iar concluziile au fost influențate de metoda de gestionare a datelor lipsă și de modificarea populației de analiză în cursul studiului.

În plus, ROCLANDA a prezentat o tolerabilitate mai redusă față de GANFORT, cu reacții adverse raportate la 70,2% dintre pacienți, comparativ cu 51,9%, și reacții adverse oculare la 60,1%, față de 30,2%. Întreruperea

prematură a studiului a fost, de asemenea, mai frecventă în grupul ROCLANDA (25,2% față de 6,1% în grupul GANFORT). Totodată, lipsesc date privind eficacitatea și tolerabilitatea după 12 luni de tratament.

Deși ROCLANDA oferă o opțiune terapeutică suplimentară, inclusiv pentru pacienții cu contraindicații la beta-blocante, dovezile privind non-inferioritatea față de GANFORT sunt considerate insuficient de solide, iar profilul de tolerabilitate este mai puțin favorabil.

Prin urmare, Comisia concluzionează că ROCLANDA nu aduce o îmbunătățire a beneficiului terapeutic (ASMR V) comparativ cu GANFORT în tratamentul glaucomului primar cu unghi deschis și al hipertensiunii oculare la adulți.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Evaluarea NICE TA1009 publicată la data de 2 octombrie 2024 recomandă combinația latanoprost–netarsudil ca opțiune de tratament pentru reducerea presiunii intraoculare la adulții cu glaucom primar cu unghi deschis sau hipertensiune oculară atunci când un analog de prostaglandină administrat singur nu a redus suficient presiunea intraoculară, numai dacă:

- aceștia au încercat ulterior un tratament cu o combinație în doză fixă și acesta nu a redus suficient presiunea intraoculară, sau
- un tratament cu o combinație în doză fixă care conține beta-blocante nu este adecvat.

Tratamentul standard pentru reducerea presiunii intraoculare la pacienții cu glaucom primar cu unghi deschis sau hipertensiune oculară constă, de regulă, în administrarea topică a unui analog de prostaglandină, precum bimatoprostul sau latanoprostul. În cazul unui răspuns terapeutic insuficient, se recurge, în general, la o combinație medicamentoasă în doză fixă, sub formă de picături oftalmice. Aceste combinații pot include un analog de prostaglandină asociat cu un beta-blocant (de exemplu, bimatoprost–timolol), cu un inhibitor al anhidrazei carbonice sau cu un simpatomimetic. Latanoprost–netarsudil este o combinație medicamentoasă în doză fixă, care asociază un analog de prostaglandină cu un inhibitor al Rho-kinazei. În cadrul acestei evaluări, compania a solicitat ca această asociere terapeutică să fie luată în considerare numai în cazul în care tratamentul anterior cu o combinație în doză fixă nu a asigurat un control adecvat al presiunii intraoculare sau dacă utilizarea unei combinații în doză fixă care conține un beta-blocant este contraindicată ori inadecvată. Dovezile provenite din studiile clinice indică faptul că latanoprost–netarsudil are o eficacitate comparabilă cu cea a combinației bimatoprost–timolol. Deși comparațiile indirecte cu alte combinații medicamentoase în doză fixă sunt caracterizate de un grad ridicat de incertitudine, rezultatele sugerează că eficacitatea acestora este, în general, similară. Analiza comparativă a costurilor indică faptul că latanoprost–netarsudil are costuri similare sau mai reduse decât majoritatea combinațiilor în doză fixă disponibile sub formă de medicamente inovative, utilizate de regulă în situațiile în care tratamentul anterior nu a asigurat o reducere suficientă a presiunii intraoculare. De asemenea, costurile acestei asocieri sunt comparabile sau mai mici decât cele ale anumitor combinații generice în doză fixă. În concluzie, având în vedere eficacitatea clinică

comparabilă și profilul costurilor, NICE recomandă latanoprost–netarsudil pentru utilizare în condițiile terapeutice specificate.

SMC- Scottish Medicines Consortium

În urma evaluării medicamentului Roclanda (raport SMC 2720 publicat la data de 10 februarie 2025), SMC a recomandat acceptarea asocierii netarsudil–latanoprost pentru utilizare restricționată în cadrul sistemului NHSScotland. Tratamentul este indicat pentru reducerea presiunii intraoculare crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia cu un analog de prostaglandină sau cu netarsudil nu asigură o reducere suficientă a presiunii intraoculare.

Asocierea netarsudil–latanoprost este destinată pacienților la care monoterapia cu un analog de prostaglandină nu asigură o reducere suficientă a presiunii intraoculare și poate fi utilizată numai în următoarele situații:

- pacientul a urmat ulterior un tratament cu o combinație medicamentoasă în doză fixă, care nu a asigurat un control adecvat al presiunii intraoculare; sau
- utilizarea unei combinații medicamentoase în doză fixă care conține un beta-blocant nu este adecvată.

Eficacitatea asocierii a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III, în cadrul căruia netarsudil–latanoprost a demonstrat non-inferioritate față de combinația dintre un analog de prostaglandină și un beta-blocant în ceea ce privește valoarea medie a presiunii intraoculare, la săptămânile 2 și 6, precum și la 3 luni de tratament.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Evaluarea IQWiG (A22-129/10.03.2023) a urmărit determinarea beneficiului suplimentar al combinației fixe latanoprost/netarsudil la adulții cu glaucom primar cu unghi deschis sau hipertensiune oculară, la care monoterapia cu o prostaglandină sau netarsudil nu asigură o reducere suficientă a presiunii intraoculare. Terapia de comparație adecvată, stabilită de G-BA a fost reprezentată de asocierea unui beta-blocant cu un analog de prostaglandină sau cu o prostamidă, administrate fie separat, fie sub forma unei combinații fixe.

Evaluarea s-a bazat pe studiul randomizat, dublu-orb MERCURY 3, care a comparat latanoprost/netarsudil cu bimatoprost/timolol pe o perioadă de 180 de zile. Deși studiul a inclus în total 430 de pacienți, compania a prezentat inițial rezultatele pentru o subpopulație de 336 de pacienți, care includea atât pacienți tratați anterior cu monoterapie cu analogi de prostaglandină/prostamide, cât și pacienți care primiseră anterior terapie combinată. IQWiG a considerat însă relevantă doar subpopulația cu monoterapie anterioară cu prostaglandină/prostamidă, formată din 211 pacienți, dintre care 116 au primit latanoprost/netarsudil și 95 bimatoprost/timolol.

Studiul a prezentat importante limitări metodologice, în special o proporție ridicată de deviații de protocol, motiv pentru care IQWiG a apreciat riscul global de bias ca fiind ridicat. În plus, pentru unele rezultate relevante, inclusiv afectarea câmpului vizual și anumite rezultate de siguranță, datele pentru populația relevantă au fost absente sau incomplete.

În ceea ce privește eficacitatea, nu au fost demonstrate diferențe semnificative în favoarea latanoprost/netarsudil pentru acuitatea vizuală, starea generală de sănătate evaluată prin NEI VFQ-25 sau calitatea vieții evaluată prin NEI VFQ-25 și SF-36. Principalul rezultat negativ a fost observat la nivelul întreruperilor din cauza evenimentelor adverse, raportate la 12% dintre pacienții tratați cu latanoprost/netarsudil, comparativ cu 1% în brațul bimatoprost/timolol, diferență semnificativă statistic.

În ansamblu, nu au fost identificate efecte pozitive care să susțină un avantaj al latanoprost/netarsudil, iar datele disponibile au prezentat atât limitări metodologice, cât și un semnal nefavorabil privind tolerabilitatea. Cu toate acestea, efectul negativ observat nu a fost considerat suficient pentru a concluziona un beneficiu inferior. Concluzia finală a IQWiG a fost **că beneficiul suplimentar** al latanoprost/netarsudil față de terapia **comparatoare nu este demonstrat.**

Addendumul A23-39/26.05.2023 a fost realizat de IQWiG pentru a analiza datele suplimentare transmise de companie în cadrul procedurii de comentarii, după evaluarea inițială A22-129. Analiza s-a concentrat pe aceeași subpopulație relevantă din studiul MERCURY 3, respectiv pacienții cu glaucom primar cu unghi deschis sau hipertensiune oculară care fuseseră tratați anterior cu monoterapie cu prostaglandină/prostamidă. Populația a inclus 211 pacienți, dintre care 116 în brațul latanoprost/netarsudil și 95 în brațul bimatoprost/timolol. Față de evaluarea inițială, compania a furnizat informații suplimentare privind caracteristicile acestei subpopulații, precum și analize suplimentare pentru starea de sănătate și calitatea vieții și date care lipseau anterior privind mortalitatea și siguranța. Caracteristicile inițiale au fost în general comparabile între brațele de tratament, vârsta medie fiind de 67 de ani, iar toți pacienții fiind tratați anterior cu monoterapie cu prostaglandină/prostamidă. Riscul de bias a rămas însă ridicat, în principal din cauza numărului mare de deviații de protocol identificate în studiul MERCURY 3. În ceea ce privește mortalitatea, starea de sănătate și calitatea vieții, noile analize nu au evidențiat diferențe semnificative între latanoprost/netarsudil și bimatoprost/timolol și, prin urmare, nu au demonstrat un beneficiu suplimentar al tratamentului evaluat.

Datele suplimentare de siguranță au confirmat însă un profil nefavorabil pentru anumite criterii de evaluare. Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost raportată la 16% dintre pacienții tratați cu latanoprost/netarsudil, comparativ cu 1% în grupul bimatoprost/timolol (RR 14,7; p<0,001). De asemenea, evenimentele adverse oculare au fost mai frecvente cu latanoprost/netarsudil, 65% față de 37% (RR 1,8; p<0,001). În ansamblu, datele suplimentare nu au modificat concluzia evaluării A22-129. Deși au confirmat dezavantaje privind întreruperile cauzate de evenimente adverse și au evidențiat suplimentar un dezavantaj privind evenimentele adverse oculare, IQWiG a considerat că aceste efecte nu sunt suficiente pentru a deriva un beneficiu inferior al latanoprost/netarsudil. Concluzia finală a fost **că beneficiul suplimentar** al latanoprost/netarsudil față de terapia de comparație adecvată reprezentată de asocierea unui beta-blocant cu un analog de prostaglandină sau cu o prostamidă, administrate fie separat, fie sub forma unei combinații fixe, **nu este demonstrat**.

G-BA - Der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 15 iunie 2023, G-BA a adoptat decizia privind evaluarea beneficiului suplimentar al combinației fixe latanoprost/netarsudil (Roclanda), indicată pentru reducerea presiunii intraoculare la adulții cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare, la care monoterapia cu o prostaglandină sau netarsudil nu asigură un control suficient PIO.

Terapia de comparație adecvată stabilită este reprezentată de asocierea unui beta-blocant cu un analog de prostaglandină sau cu o prostamidă, administrate fie separat, fie sub forma unei combinații fixe.

Evaluarea s-a bazat pe datele studiului randomizat, dublu-orb MERCURY 3, în care latanoprost/netarsudil a fost comparat cu combinația fixă bimatoprost/timolol. Pentru evaluarea beneficiului a fost luată în considerare subpopulația tratată anterior cu monoterapie cu prostaglandină, formată din 211 pacienți, dintre care 116 în brațul latanoprost/netarsudil și 95 în brațul bimatoprost/timolol. Analiza G-BA a avut la bază atât evaluarea IQWiG A22-129, cât și datele suplimentare prezentate în addendumul A23-39.

Nu au fost identificate diferențe relevante între latanoprost/netarsudil și bimatoprost/timolol pentru mortalitate, morbiditate sau calitatea vieții. În schimb, latanoprost/netarsudil a fost asociat cu mai multe întreruperi din cauza evenimentelor adverse, 16% față de 1%, și cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse oculare, 65% față de 37%.

În consecință, G-BA a stabilit că **beneficiul suplimentar** al latanoprost/netarsudil față de terapia de comparație adecvată **nu este demonstrat.**

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a reprezentantului deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul Roclanda este rambursat, pentru indicația prevăzută la punctul 1.9, în **10 state membre ale Uniunii Europene** (Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Spania și Suedia), precum și în **Marea Britanie**.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform Anexa nr.1, art.1 lit.c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

*c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale*

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată.

Conform Anexei nr.2 la OMS nr. 861/2014,cap. I:

1. Costul terapiei - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătăţii, conform avizului intern de preţ cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătăţii la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.

În HG nr. 720/2008, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate*, în secțiunea **G26 *Afecţiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeţei oculare, boli corneene)*** sunt incluse următoarele DCI utilizate pentru scăderea presiunii intraoculare în tratamentul glaucomului și/sau al hipertensiunii oculare: LATANOPROSTUM; TRAVOPROSTUM; BIMATOPROSTUM; TIMOLOLUM; BETAXOLOLUM; DORZOLAMIDUM;

BRINZOLAMIDUM; COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+TIMOLOLUM); COMBINAȚII (TRAVOPROSTUM+TIMOLOLUM); COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM+TIMOLOLUM); COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+TIMOLOLUM); COMBINAȚII (BRINZOLAMIDUM+TIMOLOLUM).

Compania a propus 4 terapii comparatoare, reprezentate de DCI COMBINAȚII (BIMATOPROSTUM+TIMOLOLUM), DCI COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+TIMOLOLUM), DCI COMBINAȚII (TRAVOPROSTUM+TIMOLOLUM), DCI COMBINAȚII (BRINZOLAMIDUM+TIMOLOLUM).

Pentru calculul costurilor terapiei a fost selectată DCI COMBINATII (BRINZOLAMIDUM + TIMOLOLUM), respectiv medicamentul inovativ AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie, având indicația *scăderea presiunii intraoculare (PIO) la pacienţi adulţi cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune intraoculară la care monoterapia determină reducerea insuficientă a PIO*. Conform CANAMED, medicamentul are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 63,94 lei/ambalaj, pentru cutia cu 1 flacon × 5 ml.

Conform RCP, AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie, doza recomandată este de o picătură AZARGA în sacul conjunctival al ochiului(ochilor) afectat(afectaţi), de două ori pe zi, în timp ce pentru Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție, doza recomandată este de o picătură în ochiul(ochii) afectat(afectați), o dată pe zi, administrată seara.

Pentru estimarea volumului corespunzător administrării picăturilor oftalmice s-a utilizat Ghidul ATC/DDD 2026, elaborat de Centrul Colaborator al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru Metodologia Statisticii Medicamentelor. Conform acestui ghid, pentru preparatele antiglaucomatoase, o doză reprezentată de două picături, câte una în fiecare ochi, corespunde unui volum de 0,1 ml, această regulă fiind aplicabilă și medicamentelor în combinație.

Astfel, pentru Roclanda, administrat o dată pe zi, consumul standardizat este de 0,1 ml/zi, iar pentru AZARGA, administrat de două ori pe zi, de 0,2 ml/zi. În consecință, un flacon de 2,5 ml Roclanda și un flacon de 5 ml AZARGA corespund, prin raportare la aceste volume standardizate, aceleiași perioade teoretice de 25 de zile de tratament Această perioadă se încadrează în perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului, de 4 săptămâni, prevăzută pentru ambele medicamente.

Astfel, pentru asigurarea tratamentului pe durata unui an calendaristic sunt necesare 15 flacoane/pacient pentru fiecare dintre cele două medicamente. La un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 45,78 lei/ambalaj, costul anual al terapiei cu Roclanda este de 15 fl. x 45,78 lei = 686,7 lei/pacient. La un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 63,94 lei/ambalaj, costul anual al terapiei cu AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie este de 15 fl. x 63,94 lei = 959,1 lei/pacient.

Prin urmare, terapia cu Roclanda generează un cost anual cu 272,4 lei/pacient, respectiv cu 28,40% mai mic, comparativ cu terapia cu AZARGA 10 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, suspensie.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	***7***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	***7***
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator sau beneficiul este mai mic faţă de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	***0***
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, compensate în 8 - 13 state membre ale UE şi Marea Britanie	***20***
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 5% economii faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	***30***
Total	**64**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+NETARSUDILUM) și DC Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție, pentru indicația terapeutică *„Roclanda este indicat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare la care monoterapia cu o prostaglandină sau cu netarsudil nu conduce la o scădere suficientă a PIO”*, **îndeplinește criteriile de includere**

condiționată în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, G26 Afecţiuni oculare cronice (glaucom, boli maculare, boli ale suprafeţei oculare, boli corneene).*

7.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (LATANOPROSTUM+NETARSUDILUM) și DC Roclanda 50 micrograme/ml + 200 micrograme/ml picături oftalmice, soluție, pentru indicația terapeutică *„Roclanda este indicat pentru scăderea presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții adulți cu glaucom primar cu unghi deschis sau cu valori mari ale presiunii intraoculare la care monoterapia cu o prostaglandină sau cu netarsudil nu conduce la o scădere suficientă a PIO”.*

Referinţe bibliografice:

1. RCP Roclanda, INN-netarsudil mesylate, latanoprost
2. Epar Roclanda, INN-netarsudil mesylate, latanoprost
3. HAS ROCLANDA 50 µg/mL + 200 µg/mL,
4.NICE Latanoprost–netarsudil for previously treated primary open-angle glaucoma or ocular hypertension
5.SMC netarsudil-latanoprost-roclanda-final-jan-2025-for-website.pdf
6. IQWiG A22-129 - Latanoprost/netarsudil - Extract of dossier assessment - Version 1.0
7. IQWiG A23-39 - Latanoprost/netarsudil - Addendum to Project A22-129 - Version 1.0
8. G-BA Tragende Gründe
9. Decizia dec_150135_ro.pdf
10. RCP Azarga, INN-brinzolamide/timolol
11. 2026_guidelines_for_atc_classification_and_ddd_assignment.pdf

Raport finalizat în data de: 28.10.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei