



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2023047942

Datum 22 november 2023  
Betreft latanoprost/netarsudil (Roclanda ®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de Groot  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**

2023047942

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 25 september 2023 (kenmerk CIBG-23-06082) verzocht u Zorginstituut Nederland inhoudelijk te toetsen of het geneesmiddel latanoprost/netarsudil (Roclanda ®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), en indien dit niet het geval is de therapeutische waarde te beoordelen. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling afgerond. Daarnaast zijn belanghebbende partijen geconsulteerd. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde rapporten.

Latanoprost/netarsudil is geïndiceerd voor gebruik voor de verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOP) bij volwassen patiënten met primair open-kamerhoekglaucoom (*primary open-angle glaucoma*; POAG) of oculaire hypertensie (OHT) voor wie monotherapie met een prostaglandine of netarsudil onvoldoende IOP-verlaging biedt.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

De conclusie is dat latanoprost/netarsudil voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, en op bijlage 1B geplaatst kan worden. Aangezien er voor latanoprost/netarsudil sprake is van een therapeutische gelijke waarde mag de (netto)prijs van latanoprost/netarsudil niet hoger zijn dan die van bimatoprost/timolol.

Hieronder licht ik onze bevindingen en eindconclusie toe.

**Uitkomsten van de inhoudelijke beoordeling**

*Toets onderlinge vervangbaarheid*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is latanoprost/netarsudil niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

### *Therapeutische waarde*

Glaucoom is een oogziekte waarbij er sprake is van verlies van zenuwvezels van het netvlies. Hierdoor kan verlies van het gezichtsveld ontstaan. De eerste keus medicamenteuze behandeling bij POAG en OHT is monotherapie met een prostaglandine-analoog. Als de IOP niet voldoende daalt met monotherapie kan een combinatietherapie van twee geneesmiddelen uit verschillende groepen worden gekozen. Een combinatiepreparaat heeft de voorkeur boven twee losse preparaten. Het combinatiepreparaat wat op dit moment het meest wordt toegepast, betreft een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker.

In een prospectieve, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, non-inferioriteitsstudie (MERCURY-3) zijn de combinatiepreparaten latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol direct met elkaar vergeleken bij patiënten met POAG of OHT.

Ondanks een aantal onzekerheden, is het evident dat zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels in staat zijn om de IOP aanzienlijk te verlagen, namelijk met 36,7% en 38,6% respectievelijk. Het Zorginstituut concludeert dat er waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen bestaan tussen behandeling met latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol oogdruppels in effect op de IOP.

Behandeling met latanoprost/netarsudil gaat mogelijk gepaard met een klinisch relevante verhoging van de incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van bimatoprost/ timolol oogdruppels. Ook resulteren latanoprost/netarsudil oogdruppels in een klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten dat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst) ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels.

Het Zorginstituut concludeert dat latanoprost/netarsudil voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol.

### *Budgetimpactanalyse (BIA)*

Het Zorginstituut schat in dat de populatie die in aanmerking komt voor een combinatie preparaat in totaal uit 130.775 patiënten bestaat. Voor de budget impact wordt gerekend met een groei van 3.3% per jaar en een marktpenetratie van 8% in jaar 1, 12% in jaar 2 en 20% in jaar 3. Dit resulteert in 30.578 patiënten die in aanmerking komen voor latanoprost/netarsudil in jaar 3. Hierbij is sprake van substitutie van andere combinatiepreparaten.

Er zijn verschillende combinatiepreparaten van prostaglandine analogen en bètablokkers voor OHT en POAG op de Nederlandse markt. Echter, is alleen van bimatoprost/timolol aangetoond dat deze, wat betreft effectiviteit, gelijkwaardig is aan latanoprost/netarsudil. Daarom rekent het Zorginstituut in deze BIA met de prijzen van bimatoprost/timolol. De gemiddelde jaarlijkse kosten van bimatoprost /timolol preparaten bedragen €179,63 per patiënt. De jaarlijkse kosten van latanoprost /netarsudil bedragen ook €179,63 per patiënt. De totale kosten van latanoprost/netarsudil in jaar 3, op basis van de hierboven genoemde patiënten aantallen bedragen €5.436.976. De oogdruppels moeten in principe levenslang gebruikt worden.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
22 november 2023

**Onze referentie**  
2023047942

Rekening houdend met de behandelduur met een flesje latanoprost/netarsudil en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van latanoprost/netarsudil bij OHT en POAG niet gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, omdat de kosten van latanoprost/netarsudil gelijk zijn aan de gemiddelde kosten bimatoprost/timolol. Hierbij bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
22 november 2023

**Onze referentie**  
2023047942

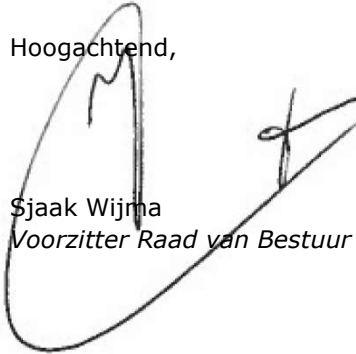
*Farmaco-economische analyse*

Gezien de gelijke waarde ten opzichte van bimatoprost/timolol is een farmaco-economische analyse niet van toepassing en mag de (netto)prijs van latanoprost/netarsudil niet hoger zijn dan die van bimatoprost/timolol.

**Advies**

Op basis van bovenstaande overwegingen adviseert het Zorginstituut u om latanoprost/netarsudil op te nemen op bijlage 1B in het GVS.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen:  
GVS rapport  
FT dossier  
BIA



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport Latanoprost/netarsudil (Roclanda®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        9 oktober 2023  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2023017588
Volgnummer	2023042021
Contactpersoon	Dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) EdeGroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. (Noraly) Stam
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Latanoprost/netarsudil (Roclanda®).—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **5 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 25 september 2023 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel latanoprost/netarsudil (Roclanda®).

### 1.1 **Latanoprost/netarsudil (Roclanda®).**

#### *Samenstelling*

Een flesje latanoprost/netarsudil (Roclanda®) oogdruppels bevat 2,5 ml oplossing. Elke ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost en 200 microgram netarsudil (als mesylaat) <sup>[1]</sup>.

#### *Geregistreerde indicatie*

Roclanda® is geïndiceerd voor gebruik voor de verlaging van verhoogde intraoculaire druk (IOP) bij volwassen patiënten met primaire open-kamerhoekglaucoom (POAG) of oculaire hypertensie (OHT) voor wie monotherapie met een prostaglandine of netarsudil onvoldoende IOP-verlaging biedt <sup>[1]</sup>.

#### *Dosering*

##### *Gebruik bij volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 's avonds één druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen). Patiënten mogen per dag niet meer dan één druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen) indruppelen.

Indien één dosis is gemist, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis 's avonds <sup>[1]</sup>.

### 1.2 **Voorstel registratiehouder opname GVS**

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn diverse geneesmiddelen, zowel monopreparaten als combinatiepreparaten, in het GVS opgenomen voor de indicatie POAG of OHT. Een overzicht van relevante mono- en combinatiepreparaten met een prostaglandine-analoog is weergegeven in tabel 1.

*Tabel 1: overzicht van clusters die een prostaglandine-analoog bevatten voor de behandeling van primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie.*

Cluster	Geneesmiddelen	Conserveermiddel
0S01EXAG	Prostaglandine-analoog monopreparaten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Latanoprost</li> <li>• Travoprost</li> <li>• Bimatoprost</li> </ul>	Ja
0S01EEAG	Prostaglandine-analoog monopreparaten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Latanoprost</li> <li>• travoprost</li> <li>• bimatoprost</li> <li>• tafluprost</li> </ul>	Nee
YS01EDAG	Combinatie prostaglandine-analoog + bètablokker <ul style="list-style-type: none"> <li>• Latanoprost/timolol</li> <li>• Bimatoprost/timolol</li> <li>• Travoprost/timolol</li> </ul>	Ja
YS01EDBG	Combinatie prostaglandine-analoog + bètablokker <ul style="list-style-type: none"> <li>• Travoprost/timolol</li> </ul>	Ja
YS01EDFG	Combinatie prostaglandine-analoog + bètablokker <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafluprost/timolol</li> </ul>	Nee
YS01EDGG	Combinatie prostaglandine-analoog + bètablokker <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bimatoprost/timolol</li> </ul>	Nee
YS01EDHG	Combinatie prostaglandine-analoog + bètablokker <ul style="list-style-type: none"> <li>• Latanoprost/timolol</li> </ul>	Nee

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Voor combinatiepreparaten zijn er op grond van artikel 2.40 lid 5 van de Regeling Zorgverzekering (hierna: Rzv) specifieke criteria. Combinatiepreparaten kunnen op bijlage 1A van de Rzv worden geplaatst, mits de afzonderlijke bestanddelen (de monopreparaten) ook opgenomen zijn op bijlage 1A. Wanneer één van de werkzame bestanddelen (monopreparaat) van het combinatiepreparaat niet op bijlage 1A is opgenomen, wordt het combinatiepreparaat geplaatst op bijlage 1B van de Rzv.

Niet alle werkzame bestanddelen van Roclanda® (latanoprost/netarsudil) zijn opgenomen in het GVS. Latanoprost is als monopreparaat en als combinatiepreparaat van een prostaglandine-analoog met een bètablokker in het GVS opgenomen. Netarsudil is niet in het GVS opgenomen. Het is een nieuwe werkzame stof met een eigen farmacologisch effect. Daarmee wordt niet voldaan aan artikel 2.40 lid 5 sub a Rzv.

Toetsing van latanoprost/netarsudil met andere combinatiepreparaten met een prostaglandine-analoog op de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is daarom niet meer van toepassing.

**2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op grond van artikel 2.40 lid 5 Rzv is latanoprost/netarsudil (Roclanda®) niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

**2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan latanoprost/netarsudil (Roclanda®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of latanoprost/netarsudil (Roclanda®) in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

### 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

#### 3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

Voor de beoordeling en onderbouwing van de conclusie over de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van latanoprost/netarsudil (Roclanda®), dat is toegevoegd als bijlage.

Conclusie: Latanoprost/netarsudil voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij POAG en OHT. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol.

#### 3.2 **Beoordeling kostenconsequentieraming**

Conclusie: Rekening houdend met de aannames rondom de behandelduur met een flesje latanoprost/netarsudil (Roclanda®) en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij POAG en OHT niet gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Hierbij bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie.

#### 3.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.



## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.





## 5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Roclanda®. 2022.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport  
latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij de  
behandeling van primaire open-  
kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 26 oktober 2023  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2023017588
Volgnummer	2023037180
Contactpersoon	Dr. E de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. (Noraly) Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13**

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 14

#### **3 Resultaten 15**

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 15

3.3 Gunstige effecten interventie 16

3.4 Ongunstige effecten 18

3.5 Ervaring 19

3.6 Toepasbaarheid 20

3.7 Gebruiksgemak 21

#### **4 Eindbeoordeling 23**

4.1 Bespreking relevante aspecten 23

4.2 Eindconclusie 24

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 25**

5.1 Oud advies 25

5.2 Nieuw advies 25

#### **Bijlage 1: Zoekstrategie 27**

#### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 28**

#### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 29**

#### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 30**

#### **Bijlage 5: Baseline tabel 31**

#### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 32**

#### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 33**

#### **Literatuur 35**



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	Follow up
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HR	<i>Hazard ratio</i>
IOP	Intra-oculaire druk
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> )
OHT	Oculaire hypertensie
POAG	Primaire open-kamerhoekglaucoom
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij de behandeling van primair open-kamerhoekglaucoom (POAG) en oculaire hypertensie (OHT). Latanoprost/netarsudil is daarbij vergeleken met bimatoprost/timolol op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In de inferioriteitsstudie MERCURY-3 zijn de combinatiepreparaten latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol direct met elkaar vergeleken bij patiënten met POAG of OHT. Zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels zijn in staat om de intra-oculaire druk (IOP) aanzienlijk te verlagen, namelijk met 36,7% en 38,6% respectievelijk. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze studie er waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen in effect op de IOP tussen behandeling met latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol oogdruppels bestaan.

Verder resulteren latanoprost/netarsudil oogdruppels mogelijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels, echter een klinisch relevante verlaging kan niet uitgesloten worden. Ook resulteren latanoprost/netarsudil oogdruppels in een klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst) ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels. Redenen voor het staken van de behandeling waren vooral niet-ernstige conjunctivale hyperemie, allergische conjunctivitis of cornea verticillata.

Het is aan de behandelend arts om te oordelen welk combinatiepreparaat (i.e. combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker of een combinatie van een prostaglandine-analoog en een rho-kinaseremmer) het meest geschikt is bij een individuele patiënt. Hierbij kan rekening worden gehouden met de voorkeur van de patiënt, bijwerkingen, intoleranties en contra-indicaties. Latanoprost/netarsudil kent minder contra-indicaties dan bimatoprost/timolol.

Latanoprost/netarsudil voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij POAG en OHT. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat latanoprost/netarsudil een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van latanoprost/netarsudil (Roclanda®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 oktober 2023*



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van latanoprost/netarsudil bij primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<b>Stofnaam:</b> latanoprost/netarsudil (Roclanda®), oogdruppels
<b>Geregistreerde indicatie</b> <sup>[1]</sup> : Roclanda® is geïndiceerd voor gebruik voor de verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOP) bij volwassen patiënten met primair open-kamerhoekglaucoom ( <i>primary open-angle glaucoma</i> ; POAG) of oculaire hypertensie (OHT) voor wie monotherapie met een prostaglandine of netarsudil onvoldoende IOP-verlaging biedt.
<b>Claim van de registratiehouder:</b> Latanoprost/netarsudil heeft een gelijke therapeutische waarde met bimatoprost/timolol (Ganfort®) bij volwassen patiënten met POAG of OHT.
<b>Doseringsadvies</b> <sup>[1]</sup> : De behandeling met latanoprost/netarsudil mag alleen worden gestart door een oogarts of een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gekwalificeerd is in de oogheelkunde.  De aanbevolen dosering bij volwassenen en ouderen is eenmaal daags 's avonds één druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen). Patiënten mogen per dag niet meer dan één druppel in het aangedane oog (de aangedane ogen) indruppelen. Indien één dosis is gemist, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis 's avonds.  De veiligheid en werkzaamheid van latanoprost/netarsudil bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.
<b>Samenstelling</b> <sup>[1]</sup> : Elke ml oplossing bevat 50 microgram latanoprost en 200 microgram netarsudil (als mesylaat). Een verpakking bevat 2,5 ml. Hulpstoffen zijn benzalkoniumchloride, mannitol, boorzuur, natriumhydroxide en water voor injecties. Het geneesmiddel moet in de koelkast worden bewaard.
<b>Werkingsmechanisme</b> <sup>[1]</sup> : Latanoprost en netarsudil verlagen beide de IOP door de afvoer van kamerwater te verhogen. Het werkingsmechanisme van latanoprost en netarsudil verschilt echter. Onderzoek bij dieren en de mens wijst erop dat het belangrijkste werkingsmechanisme van netarsudil, een <b>rho-kinaseremmer</b> , verhoogde trabeculaire afvoer is. Deze onderzoeken wijzen er ook op dat netarsudil de IOP verlaagt door de episclerale veneuze druk te verminderen. Onderzoek bij dieren en de mens wijst erop dat het belangrijkste werkingsmechanisme van latanoprost, een <b>prostaglandine F2α-analoog</b> , verhoogde uveosclerale afvoer is, hoewel bij de mens enige toename van de uitstroomcapaciteit (afname van de uitstroomweerstand) is gemeld.
<b>Bijzonderheden:</b> Omdat netarsudil is aangemerkt als nieuwe actieve substantie ( <i>new active substance</i> ) door de EMA, is er sprake van additionele monitoring <sup>[2, 1]</sup> .

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Glaucoom is een oogziekte waarbij er sprake is van verlies van zenuwvezels van het netvlies. Hierdoor kan verlies van het gezichtsveld ontstaan. In ongeveer 70% van de gevallen is er sprake van een verhoogde oogboldruk (IOP). Andere risicofactoren voor het krijgen van glaucoom zijn hoge leeftijd, familiale voorgeschiedenis en

Afrikaanse afkomst. Vaak is de oorzaak van het glaucoom onbekend (primair glaucoom). Soms ontstaat het secundair in aansluiting op een andere oogziekte (bv. uveïtis) of een trauma. Ook geneesmiddelen, zoals corticosteroiden, kunnen secundair glaucoom veroorzaken. Er bestaan twee vormen van glaucoom:

- Chronische open-kamerhoekglaucoom: dit is de meest voorkomende vorm van glaucoom. Het trabekelsysteem is hierbij deels verstopt, waardoor de weerstand die het kamerwater ondervindt toeneemt.
- Nauwe kamerhoekglaucoom: deze vorm van glaucoom komt minder vaak voor. Hierbij is de voorste oogkamerhoek vernauwd of afgesloten door de iris, waardoor de afvoer van het kamerwater via het trabekelsysteem wordt belemmerd. Nauwe kamerhoekglaucoom kan zowel acuut of chronisch zijn. [3, 4].

#### 1.2.2 *Symptomen en ernst*

Bij open-kamerhoekglaucoom en chronisch nauwe-kamerhoekglaucoom zijn in het begin de gezichtsveldafwijkingen gering en zijn er doorgaans geen symptomen. Verdergaande irreversibele schade leidt tot schade aan het gezichtsveld en later ook verlies van de gezichtsscherpte. Eerst zal uitval in het perifere gezichtsveld optreden, in een later stadium zal ook het centrale zien verslechteren. Uiteindelijk kan blindheid ontstaan. Eenmaal opgelopen schade is onomkeerbaar en de behandeling is gericht op beperking van progressie.

Bij acuut nauwe-kamerhoekglaucoom (acute glaucoomaanval) neemt de oogboldruk plotseling toe door afsluiting van het afvoersysteem van kamerwater, en ontstaan hevige pijnklachten in en rond het oog. Andere symptomen zijn onder andere roodheid van het oog, ernstige hoofdpijn, misselijkheid en braken .

#### 1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

In 2021 waren er naar schatting in totaal 357.000 mensen met glaucoom bekend bij de huisarts (jaarprevalentie), waarvan 156.100 mannen (17,9 per 1.000) en 200.900 vrouwen (22,8 per 1.000). De prevalentie neemt toe met de leeftijd. De jaarprevalentie betreft alle mensen die ergens in het jaar 2021 bekend waren bij de huisarts voor glaucoom. Deze mensen hoeven niet allemaal in 2021 contact te hebben gehad met de huisarts voor glaucoom. In 2021 kregen naar schatting 24.100 mensen de diagnose glaucoom bij de huisarts, waarvan 11.200 mannen (1,3 per 1.000) en 13.000 vrouwen (1,5 per 1.000). Het aantal mensen dat de diagnose glaucoom krijgt, neemt toe met de leeftijd [4].

Er wordt geschat dat er bij ongeveer 70% van de patiënten met glaucoom sprake is van IOP [4].

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van POAG en OHT staat beschreven in de 5<sup>e</sup> editie van de *Terminology and Guidelines for Glaucoma* van de *European Glaucoma Society* [5]. Deze richtlijn wordt ook in Nederland gehanteerd. Het doel van de behandeling is om de progressie van de gezichtsvelduitval af te remmen of te stoppen. Het verlagen van de IOP heeft hier een bewezen gunstig effect op. De IOP kan worden verlaagd door (topicale) medicatie of door chirurgische interventies (bijvoorbeeld laser therapie) [2, 5, 3].

#### Monotherapie

De eerste keus medicamenteuze behandeling bij POAG en OHT is monotherapie met een prostaglandine-analoog. Prostaglandine-analoga bevorderen de afvoer van het kamerwater en verlagen de IOP met 25-30%. Als de IOP niet voldoende daalt is het

van belang de behandeling eerst te evalueren (m.n. de druppeltechniek) alvorens over te stappen op een alternatieve behandeling. Bij onvoldoende effect van of intolerantie voor een prostaglandine-analoog wordt een bètablokker als monotherapie aanbevolen. Bètablokkers remmen de productie van kamerwater en verlagen IOP gemiddeld met 20–25%. Alternatieven voor bovenstaande monotherapie zijn monotherapie met een lokale koolzuuranhydraseremmer of een  $\alpha_2$ -agonist, die de IOP respectievelijk met gemiddeld 20% en 18–25% verlagen. Van de nieuwe actieve stof netarsudil wordt in de richtlijn al genoemd dat het de IOP met 20–25% verlaagt. Een monopreparaat met netarsudil is in Nederland echter (nog) niet beschikbaar.

#### Combinatietherapie

Als de IOP niet voldoende daalt met monotherapie kan een combinatietherapie van twee geneesmiddelen uit verschillende groepen worden gekozen. Een combinatiepreparaat heeft de voorkeur boven twee losse preparaten. Het combinatiepreparaat wat op dit moment het meest wordt toegepast, betreft een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker. In Nederland zijn er verschillende combinaties op de markt; bimatoprost/timolol (Ganfort®), latanoprost/timolol (Fixaprost®, Latanotim®, Xalacom®), tafluprost/timolol (Taptiqom) en travoprost/timolol (DuoTrav®).

Een alternatief voor een bètablokker-bevattend combinatiepreparaat, is een combinatie van een koolzuuranhydraseremmer en een  $\alpha_2$ -agonist (brinzolamide/brimonidine; Simbrinza®). Deze combinatie geeft doorgaans minder verlaging van de IOP dan de combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker.

Wanneer de IOP onvoldoende wordt verlaagd met een combinatiepreparaat, kan het toevoegen van een derde middel, laser en/of chirurgie worden overwogen. In principe wordt gestreefd naar behandeling met zo min mogelijk medicatie om het behandeldoel te bereiken, waarbij daarnaast rekening wordt gehouden met gebruiksgemak, kosten en bijwerkingen.

#### Vergelijkende behandeling

De meest gebruikte, effectieve combinatietherapie die wordt ingezet bij patiënten met POAG en OHT wanneer monotherapie onvoldoende effectief is, betreft de combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker. In de richtlijn wordt geen voorkeur uitgesproken voor één van de combinatiepreparaten met een prostaglandine-analoog en een bètablokker. Uit meta-analyses van Cheng et al. (2012), Lou et al. (2015) en Xing et al. (2020) blijkt dat de verschillende combinatiepreparaten van een prostaglandine-analoog en een bètablokker (bimatoprost/timolol, latanoprost/timolol, tafluprost/timolol en travoprost/timolol) alle vier in staat zijn om de IOP aanzienlijk te verlagen, maar dat bimatoprost/timolol mogelijk het meest effectief zou kunnen zijn [6-8]. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van latanoprost/netarsudil ten opzichte van bimatoprost/timolol. In dit rapport zal latanoprost/netarsudil daar dan ook mee worden vergeleken.



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie vergeleken met oogdruppels die een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker bevatten?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met POAG of OHT voor wie monotherapie met een prostaglandine of netarsudil onvoldoende IOP-verlaging biedt.
Interventie	Latanoprost/netarsudil oogdruppels
Controle-interventie	Bimatoprost/timolol oogdruppels
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>- Intra-oculaire druk</li><li>- Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li><li>- Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Uit een systematische review en meta-analyse van medicijnen die als eerstelijnsbehandeling worden ingezet bij patiënten met POAG, blijkt dat een follow-up duur van 3 maanden voldoende is om een effect op de IOP aan te tonen [9].
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd, gecontroleerd en geblindeerd onderzoek passend en haalbaar is bij patiënten met POAG of OHT.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Verlaging intraoculaire oogdruk (IOP)

Uit de richtlijn blijkt dat het primaire behandeldoel bij patiënten met POAG of OHT met een verhoogde IOP bestaat uit het verlagen van de IOP. Het verlagen van de IOP heeft namelijk een bewezen gunstig effect op het afremmen of zelfs stoppen van de progressie van de gezichtsvelduitval [5, 3]. Volgens de EMA is verlaging van IOP een valide biomarker in studies naar glaucoom [2].

Klinische relevantiegrens: Uit de literatuur blijkt dat een verlaging van de IOP met 1 mmHg het risico op ziekteprogressie met ongeveer 10% kunnen reduceren [2, 10, 11]. Een verschil in IOP van 1 mmHg wordt daarom als klinisch relevant beschouwd.

##### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het Zorginstituut beschouwt de ernstige ongunstige effecten als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor worden de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (*treatment related serious adverse events*) of interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad  $\geq 3$  (*treatment related severe adverse events*) geanalyseerd.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het staken van de medicatie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in september 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over latanoprost/netarsudil en een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker bij patiënten met POAG en/of OHT. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Klinische studies waarin latanoprost/netarsudil direct is vergeleken met een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker bij patiënten met POAG of OHT;
2. Engelstalige artikelen.

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

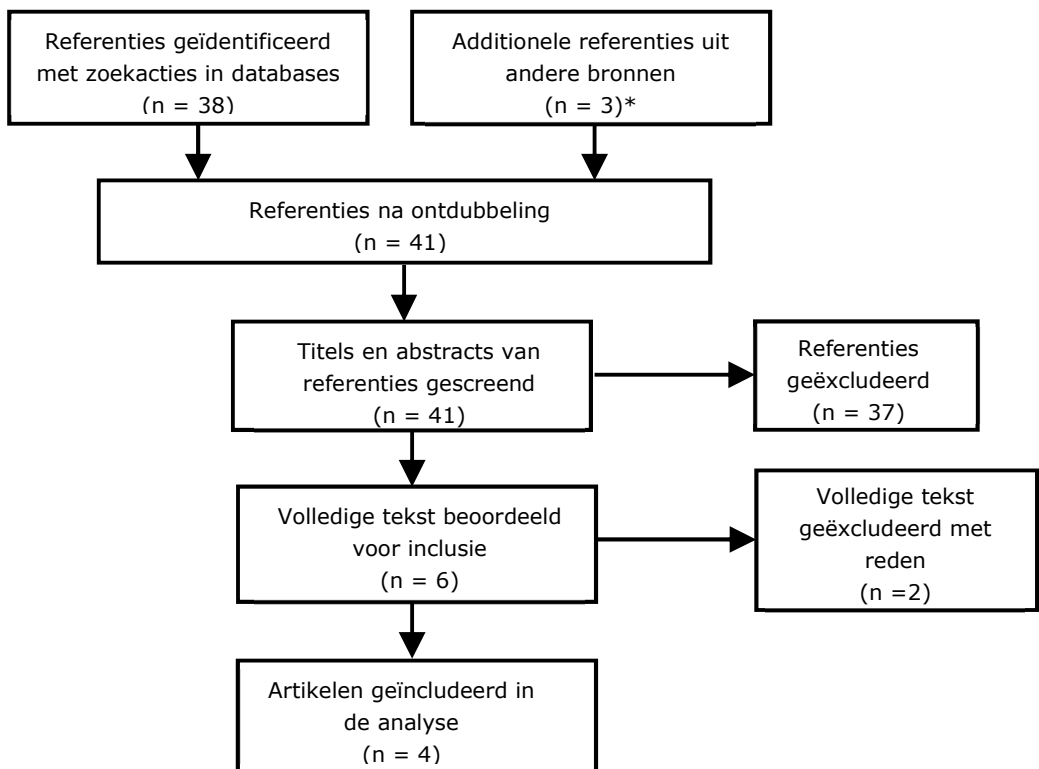
1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen ( 'state of the art', niet-systematische reviews).



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 41 referenties, waarvan uiteindelijk 4 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria: de MERCURY-3 studie van Stalmans et al. (2023), de EPAR en SmPC van latanoprost/netarsudil en de SmPC van bimatoprost/timolol. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*betreft de EPAR en SmPC van latanoprost/netarsudil en de SmPC van bimatoprost/timolol.

De kenmerken van de geselecteerde studie is weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### MERCURY-3 studie <sup>[12]</sup>

De MERCURY-3 studie is een prospectieve, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, non-inferioriteitsstudie waarin latanoprost/netarsudil direct is vergeleken met bimatoprost/timolol bij patiënten met POAG of OHT. Patiënten ( $\geq 18$  jaar) moesten een diagnose van POAG of OHT van beide ogen hebben en onvoldoende controle ervaren op hun huidige topicale medicatie (IOP  $\geq 17$  mmHg in  $\geq 1$  oog en  $< 28$  mmHg in beide ogen). IOP-verlagende topicale medicatie moest stabiel zijn in de 30 dagen voorafgaand aan de screening. Na de screening was een wash-out periode van de IOP-verlagende topicale medicatie verplicht (4 weken voor prostaglandine-antagonisten en bètablokkers, 2 weken voor adrenerge agonisten (sympathomimetica) en 5 dagen voor muscarinerge agonisten (parasympathomimetica) en koolzuuranhydrase(II)remmers. Behandelnaiëve

patiënten, patiënten die in de 30 dagen voorafgaand aan de screening meer dan 2 oculaire hypotensieve medicatie gebruikten, patiënten die voorafgaand aan de screening werden behandeld met bimatoprost/timolol of daar in het verleden onvoldoende effect mee behaalde en patiënten met bekende hypersensitiviteit of een contra-indicatie voor de studiemedicatie werden geëxcludeerd. Patiënten werden ook geëxcludeerd als zij bepaalde intra-oculaire chirurgie hadden ondergaan 3-6 maanden voorafgaand aan de screening. Overige in- en exclusiecriteria staan beschreven in het studieprotocol.

Voor beide oogdruppels geldt dat er één keer per dag één druppel per oog toegediend werd tussen 20.00 en 22.00 uur. Behandeling werd tot maximaal 180 dagen gecontinueerd. IOP-metingen werden uitgevoerd om 08:00, 10:00, 16:00 uur op baseline, na 2 weken, 6 weken, 3 maanden en 6 maanden met behulp van een Goldmann applanatie-tonometer. De primaire uitkomstmaat van de studie betrof een vergelijking tussen de gemiddelde IOP van latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol gemeten na 2 weken, 6 weken en 3 maanden. Volgens het studieprotocol kon non-inferioriteit worden geconcludeerd als de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil in IOP tussen latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol  $\leq 1,5$  mmHg was op alle 9 tijdsmetingen tot en met maand 3 EN  $\leq 1,0$  mmHg was op minimaal 5 van de 9 tijdsmetingen tot en met maand 3.

Secundaire uitkomstmaten betroffen onder andere de gemiddelde dagelijkse IOP, percentage verandering in IOP vanaf baseline (meting na 2 weken, 6 weken en 3 maanden) en veiligheid (meting na 6 maanden).

In totaal werden er 430 patiënten geïncludeerd, waarvan 218 patiënten latanoprost/netarsudil en 212 patiënten bimatoprost/timolol ontvingen.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie.

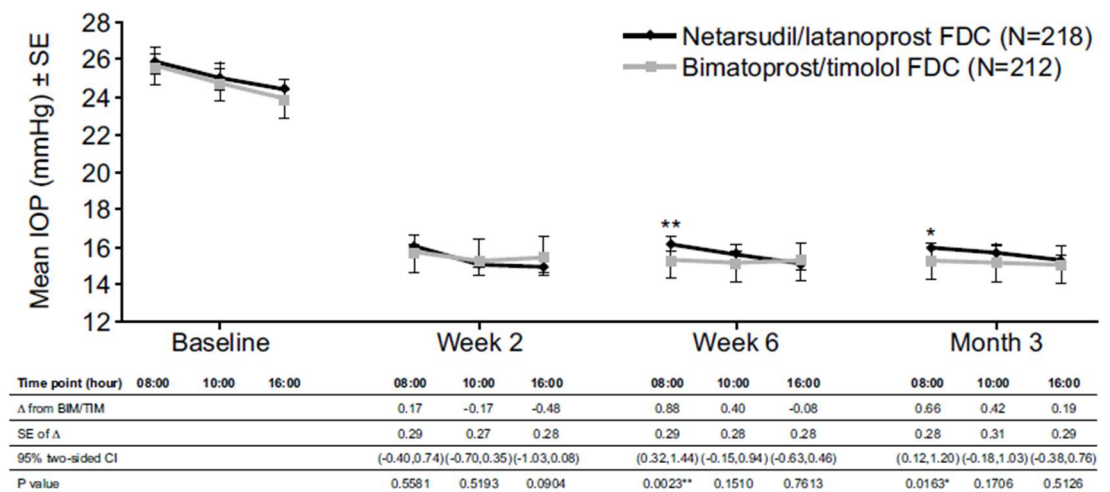
### 3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

#### Verlaging IOP

Uit de resultaten van de MERCURY-3 studie blijkt dat er sprake is van non-inferioriteit (primair eindpunt), aangezien de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BHI) van het verschil in IOP tussen latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol  $\leq 1,5$  mmHg was op alle 9 tijdsmetingen EN  $\leq 1,0$  mmHg was op de meerderheid van de tijdsmetingen van week 2 tot en met maand 3 (namelijk 6 van de 9 metingen). De resultaten zijn weergegeven in figuur 1.



Figuur 1: Meting van de intra-oculaire druk (IOP) na 2 weken, 6 weken en 3 maanden. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0.01$ . Intention-to-treat analyse. CI: confidence interval. SE: standard error.

Na 3 maanden was de IOP met 9,4 mmHg afgenomen in de latanoprost/netarsudil-groep en met 9,7 mmHg in de bimatoprost/timolol-groep vergeleken met baseline. Dit betreft een afname van 36,7% en 38,6% van de IOP respectievelijk. Na 3 maanden was het verschil in de IOP tussen de latanoprost/netarsudil-groep en de bimatoprost/timolol-groep 0,66 mmHg (95% BI: 0,12-1,20) om 08:00 uur, 0,42 mmHg (95% BI: -0,18-1,03) om 10.00 uur en 0,19 mmHg (95% BI: -0,38-0,76) om 16.00 uur. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval op tijdstip 08.00 en 10.00 na 3 maanden overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1 mmHg.

Volgens de behandelrichtlijn die in Nederland wordt gehanteerd, worden patiënten in principe eerst behandeld met een prostaglandine-analoog en wanneer dat onvoldoende effectief is, met een bètablokker. Pas wanneer dat ook onvoldoende effectief is, wordt combinatietherapie ingezet. Uit de baselinevariabelen van patiënten in de MERCURY-3 studie blijkt echter dat niet alle patiënten eerst behandeld zijn met een prostaglandine-analoog. Ook verschilt het aantal patiënten wat al eerder is behandeld met een prostaglandine-analoog significant tussen de latanoprost/netarsudil-groep en de bimatoprost/timolol-groep (78,4% vs 69,3%;  $P=0,0368$ ; zie bijlage 5: baselinetabel). Uit subgroepanalyses van de MERCURY-3 studie blijkt echter dat wel/geen eerdere blootstelling aan een prostaglandine-analoog niet wordt geassocieerd met klinisch relevante verschillen in effect. Het Zorginstituut acht het daarom voldoende aannemelijk dat de effecten die zijn gevonden in de studiepopulatie, representatief zijn voor de effecten die in de Nederlandse klinische praktijk zullen worden waargenomen.

#### Gradeconclusie:

Er zijn waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevante verschillen in effect op de IOP tussen behandeling met latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol oogdruppels.

#### 3.3.1

##### *Overige overwegingen*

Uit de resultaten van de MERCURY-3 studie blijkt dat de IOP om 08.00u in lager is in de bimatoprost/timolol-groep dan in de latanoprost/netarsudil-groep. Dit zou verklaard kunnen worden door het werkingsmechanisme van timolol. Timolol is namelijk een bètablokker die reageert op sympathische stimulatie bij het wakker worden (i.e. in de ochtend) [12]. Deze verschillen (0,88 mmHg in week 6 en 0,66 mmHg in maand 3) worden echter niet klinisch relevant beschouwd ( $< 1$  mmHg).

### 3.4

#### Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerking op de ogen die werd waargenomen werd bij gebruik van zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels is conjunctivale hyperemie, bij 46% en 26% van de patiënten respectievelijk. Andere bijwerkingen op de ogen die zijn gemeld bij gebruik van latanoprost/netarsudil oogdruppels, zijn indruppelingsplaatspijn (14%), cornea verticillata (12%) en oogpruritus (7%). De meeste bijwerkingen die gemeld zijn in klinische onderzoeken waarbij latanoprost/netarsudil of bimatoprost/timolol oogdruppels werden gebruikt waren oculair en licht tot matig van ernst.

Tabel 2: Ongunstige effecten van latanoprost/netarsudil vergeleken met bimatoprost/timolol bij patiënten met OAG of OHT

	Systeem/ orgaanklasse	Latanoprost/netarsudil <sup>[1]</sup>	Bimatoprost/timolol <sup>[13]</sup>
<b>Zeer vaak (&gt;10%)</b>	Oogaandoeningen	Conjunctivale hyperemie, cornea verticillata, indruppelingsplaatspijn, irispigmentatie, veranderingen in wimpers en vellusharen van het ooglid (toegenomen lengte, dikte, pigmentatie en aantal wimpers)	Conjunctivale hyperemie
<b>Vaak (1-10%)</b>	Oogaandoeningen	Conjunctiva hemorrhagie, wazig zien, traanproductie verhoogd, erytheem van het ooglid, oogpruritus, oogirritatie, scherpzien gereduceerd, ooglidoedeem, keratitis punctata, cornea-aandoening, conjunctivaal oedeem, allergische conjunctivitis, fotofobie, oogpijn, droge ogen, vreemd-lichaamgevoel in ogen, korstvorming aan de rand van het ooglid, blefaritis, erytheem op indruppelingsplaats, ongemak op indruppelplaats, fluoresceïne hoornvlieskleuring aanwezig	Keratitis punctata, erosie van het hoornvlies, brandend gevoel, conjunctivale irritatie, oogpruritus, prikkelend gevoel in het oog, gevoel van vreemd lichaam, droge ogen, oogliderytheem, oogpijn, fotofobie, oogafscheiding, zichtstoornis, ooglidpruritus, verslechterde visuele scherppte, blefaritis, ooglidoedeem, oogirritatie, toegenomen traanvorming, groei van wimpers
	Zenuwstelselaandoeningen	-	Hoofdpijn
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Contactdermatitis	Pigmentatie van het ooglid, hirsutisme, huidhyperpigmentatie (perioculair)
	Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen	-	Rhinitis

---

**Ernstig**

Conjunctivale hyperemie

Allergische reacties

---

Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Uit de resultaten van de Mercury-3 studie blijkt dat er geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events*) optraden in de latanoprost/netarsudil-groep of in de bimatoprost/timolol-groep. Gedurende een follow-up van 6 maanden ervoeren 15 van de 218 (6,9%) een graad 3-5 ongunstig effect in de latanoprost/netarsudil-groep en 10 van de 212 (4,7%) in de bimatoprost/timolol-groep. Dit resulteert in een door het Zorginstituut berekende RR van 1,46 (95% BI: 0,67-3,18).

Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs vanwege onnauwkeurigheid, aangezien beide default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25) worden overschreden.

Gradeconclusie: Latanoprost/netarsudil oogdruppels resulteren mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels, echter een klinisch relevante verlaging kan niet uitgesloten worden.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

Gedurende een follow-up van 6 maanden staakte 44 van de 218 (20,2%) de behandeling vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst) die gedurende de behandeling optraden (*treatment-emergent*) in de latanoprost/netarsudil-groep en 4 van de 212 (1,9%) in de bimatoprost/timolol-groep. Dit resulteert in een door het Zorginstituut berekende RR van 10,70 (95% BI: 3,91-29,30).

Gradeconclusie: latanoprost/netarsudil oogdruppels resulteren (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst) ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels.

3.4.1

*Overige overwegingen*

Ongunstige effecten die ervoor zorgden dat patiënten uit de MERCURY-3 studie de behandeling met lataprost/netarsudil staakten waren onder andere conjunctivale hyperemie (n=14), allergische conjunctivitis (n=9) en cornea verticillata (n=5). Deze ongunstige effecten waren doorgaans mild/matig van aard.

Uit subgroepanalyses van de MERCURY-3 studie blijkt verder dat eerdere blootstelling aan een prostaglandine-analoog niet wordt geassocieerd met klinisch relevante verschillen in het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten.

3.5

**Ervaring**

De ervaring met latanoprost/netarsudil is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met latanoprost/netarsudil vergeleken met bimatoprost/timolol

	latanoprost/netarsudil <i>latanoprost/netarsudil</i>	<i>bimatoprost/timolol</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X

### 3.6

#### Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol oogdruppels.

#### *Contra-indicaties*

Latanoprost/netarsudil oogdruppels kennen geen specifieke contra-indicaties<sup>[1]</sup>. Bimatoprost/timolol oogdruppels zijn echter gecontra-indiceerd bij patiënten met reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder astma bronchiale of astma bronchiale in de anamnese, ernstige chronische obstruerende longaandoeningen, sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok (niet gecontroleerd door pacemaker), manifest hartfalen of cardiogene shock<sup>[13]</sup>.

#### *Specifieke groepen*

Zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Gebruik van beide middelen tijdens het geven van borstvoeding wordt afgeraden<sup>[1, 13]</sup>.

#### *Interacties*

In verband met neerslagvorming dienen andere oogdruppels toegediend te worden met tussenpozen van 5 minuten bij gelijktijdig gebruik met latanoprost/netarsudil oogdruppels. Ook wordt gelijktijdig gebruik met andere prostaglandines afgeraden bij gebruik van latanoprost/netarsudil<sup>[1]</sup>. Bij gebruik van bimatoprost/timolol oogdruppels bestaat de mogelijkheid van additieve effecten, die kunnen leiden tot het ontstaan van hypotensie en/of duidelijke bradycardie, bij gelijktijdig gebruik van oftalmische bètablokker-oplossing en orale calciumantagonisten, guanethidine, bèta-adrenerge blokkers, parasymphaticomimetica, antiarrhythmica (incl. amiodaron) en hartglycosiden. Verder werd versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) gerapporteerd tijdens concomitante behandeling met CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol<sup>[13]</sup>.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij gebruik van latanoprost/netarsudil is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van herpetische keratitis, een risico op macula-oedeem, een risico op viritis/uveïtis, astma, droge ogen en bij wie de cornea mogelijk beschadigd is<sup>[1]</sup>.

Bimatoprost en timolol kunnen beide systemisch worden geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component, timolol, kunnen dezelfde typen cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met hartaandoeningen, vasculaire aandoeningen, respiratoire aandoeningen, endocriene aandoeningen en hoornvliesandoeningen <sup>[13]</sup>.

Bij zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels geldt dat de patiënt geïnformeerd dient te worden over de mogelijkheid van een permanente verandering van de kleur van het oog en over mogelijke veranderingen van de wimpers (o.a. lengte, dikte, pigmentatie en aantal) <sup>[1, 13]</sup>.

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van latanoprost/netarsudil is vergelijkbaar met dat van bimatoprost/timolol. Een overzicht is weergegeven in tabel 4. De ongeopende latanoprost/netarsudil oogdruppels moeten in de koelkast (2-8 °C) worden bewaard, in tegenstelling tot de bimatoprost/timolol oogdruppels welke beneden 25 °C bewaard moeten worden. Voor beide geopende oogdruppelflesjes geldt dat de deze in principe beneden 25 °C bewaard moeten worden <sup>[1, 13]</sup>.

Tabel 4: Gebruiksgemak van latanoprost/netarsudil vergeleken met bimatoprost/timolol

	Latanoprost/netarsudil	Bimatoprost/timolol
Toedieningswijze	Oogdruppel	Oogdruppel
Toedieningsfrequentie	1x per dag 1 druppel per oog	1x per dag 1 druppel per oog





## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Patiënten met POAG en OHT worden in Nederland in principe eerst behandeld met prostaglandine-analoog om de IOP te verlagen. Bij onvoldoende effect van of intolerantie voor een prostaglandine-analoog wordt een bètablokker als monotherapie aanbevolen. Pas als de IOP niet voldoende daalt met monotherapie, wordt combinatietherapie ingezet. Het combinatiepreparaat wat op dit moment het meest wordt toegepast betreft een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker, waaronder bimatoprost/timolol. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van latanoprost/netarsudil ten opzichte van bimatoprost/timolol.

In een prospectieve, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, non-inferioriteitsstudie (MERCURY-3) zijn de combinatiepreparaten latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol direct met elkaar vergeleken bij patiënten met POAG of OHT. Na 3 maanden was het verschil in de IOP tussen de latanoprost/netarsudil-groep en de bimatoprost/timolol-groep 0,66 mmHg (95% BI: 0,12-1,20) om 08:00 uur, 0,42 mmHg (95% BI: -0,18-1,03) om 10.00 uur en 0,19 mmHg (95% BI: -0,38-0,76) om 16.00 uur. Op basis van het effect op IOP-verlaging werd in de MERCURY-3 studie geconcludeerd dat latanoprost/netarsudil non-inferieur was aan bimatoprost/timolol. Bij het bepalen van non-inferioriteit werd gekeken of het 95%-BHI van het verschil in IOP tussen latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol  $\leq 1,5$  mmHg was op alle 9 tijdsmetingen tot en met maand 3 EN  $\leq 1,0$  mmHg was op minimaal 5 van de 9 tijdsmetingen tot en met maand 3. De grens van 1,5 mmHg is soepeler dan de grens van 1 mmHg die het Zorginstituut als klinische relevantiegrens hanteert. De bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval op tijdstip 08.00 en 10.00 na 3 maanden overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1 mmHg. Er is dus sprake van onnauwkeurigheid. Uit de baselinekarakteristieken van patiënten uit de MERCURY-3 studie blijkt verder dat een deel van de geïncludeerde patiënten niet eerder met een prostaglandine-analoog zijn behandeld, wat niet in lijn is met de in Nederland gehanteerde richtlijn. Uit subgroepanalyses blijkt echter dat wel/geen eerdere blootstelling aan een prostaglandine-analoog niet wordt geassocieerd met klinisch relevante verschillen in effect.

Ondanks de bovengenoemde onzekerheden, is het evident dat zowel latanoprost/netarsudil als bimatoprost/timolol oogdruppels in staat zijn om de IOP aanzienlijk te verlagen, namelijk met 36,7% en 38,6% respectievelijk. Het Zorginstituut concludeert dan ook dat er waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen in effect op de IOP tussen behandeling met latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol oogdruppels bestaan.

Verder resulteren latanoprost/netarsudil oogdruppels mogelijk in een klinisch relevante verhoging van de incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels, echter een klinisch relevante verlaging kan niet uitgesloten worden. Ook resulteren latanoprost/netarsudil oogdruppels in een klinisch relevante verhoging van het aantal patiënten wat de behandeling staakt vanwege ongunstige effecten (ongeacht ernst) ten opzichte van bimatoprost/timolol oogdruppels. Redenen voor het staken van de behandeling waren vooral niet-ernstige conjunctivale hyperemie, allergische conjunctivitis of cornea verticillata.

Het is aan de behandelend arts om te oordelen welk combinatiepreparaat (i.e. combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker of een combinatie van een prostaglandine-analoog en een rho-kinaseremmer) het meest geschikt is bij een individuele patiënt. Hierbij kan rekening worden gehouden met de voorkeur van de patiënt, bijwerkingen, intoleranties en contra-indicaties. Latanoprost/netarsudil kent minder contra-indicaties dan bimatoprost/timolol.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Latanoprost/netarsudil voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

#### Indicatie tekst glaucoom

*Als de IOP niet voldoende daalt met monotherapie kan een combinatietherapie van twee geneesmiddelen uit verschillende groepen worden gekozen. Bijna alle vaste combinatiepreparaten bevatten een  $\beta$ -blokker. Een voordeel kan een verbeterde therapietrouw zijn; de dosis wordt eenmaal per dag toegediend en er is geen kans op het 'uitwassen' van een eerder toegediende druppel, zoals dit kan gebeuren bij twee losse preparaten. Ook wordt de expositie aan conserveermiddelen op deze wijze beperkt. De keuze is individueel bepaald. Het enige combinatiepreparaat zonder  $\beta$ -blokker bestaat uit brimonidine ( $\alpha 2$ -adrenerge agonist) en brinzolamide (koolzuuranhydraseremmer).*

### 5.2 Nieuw advies

#### Latanoprost/netarsudil (Roclanda®)

*Behandeling van glaucoom dient door een oogarts te gebeuren. Bij open-kamerhoekglaucoom bestaat behandeling uit lokale medicamenteuze therapie en/of laserbehandeling. Indien de oogboldruk onvoldoende verlaagd wordt door deze behandeling, kan operatieve interventie noodzakelijk zijn. Bij de medicamenteuze behandeling zijn oogdruppels met een prostaglandine-analoog eerste keus. Bij onvoldoende effect van, of intolerantie voor een prostaglandine-analoog, wordt eerst een  $\beta$ -blokker als monotherapie aanbevolen. Alternatieven voor bovenstaande monotherapie zijn monotherapie met een lokale koolzuuranhydraseremmer of  $\alpha 2$ -agonist. Wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft, worden geneesmiddelen met verschillende aangrijpingspunten gecombineerd. Bij nauwe-kamerhoekglaucoom kiest men voor een laserbehandeling en/of een operatie, ondersteund door een medicamenteuze behandeling.*

Bovenstaand advies is in lijn met het advies van bimatoprost/timolol (Ganfort®).

#### Indicatie tekst glaucoom

*Als de IOP niet voldoende daalt met monotherapie kan een combinatietherapie van twee geneesmiddelen uit verschillende groepen worden gekozen. **De meeste vaste combinatiepreparaten bevatten een  $\beta$ -blokker. Een voordeel kan een verbeterde therapietrouw zijn; de dosis wordt eenmaal per dag toegediend en er is geen kans op het 'uitwassen' van een eerder toegediende druppel, zoals dit kan gebeuren bij twee losse preparaten. Ook wordt de expositie aan conserveermiddelen op deze wijze beperkt. De keuze is individueel bepaald. **Combinatiepreparaten zonder  $\beta$ -blokker bestaan uit brimonidine ( $\alpha 2$ -adrenerge agonist) gecombineerd met brinzolamide (koolzuuranhydraseremmer) en latanoprost (prostaglandine-analoog) gecombineerd met netarsudil (rho-kinaseremmer).*****



## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in september 2023 met de volgende zoektermen:

(latanoprost[Title/Abstract]) AND (netarsudil[Title/Abstract]) AND ((glaucoma[Title/Abstract]) OR (ocular hypertension[Title/Abstract]))

De search resulteert in 37 zoekresultaten in PubMed. In de Cochrane library werd één Cochrane review gevonden. Van de in totaal 38 zoekresultaten, werd 1 artikel geïncludeerd. Ook de EPAR en SmPC van latanoprost/netarsudil en de SmPC van bimatoprost/timolol werden geïncludeerd. Dit resulteert in totaal in 4 geïncludeerde artikelen.

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<b>MERCURY-3 studie</b> Stalmans, 2023 <sup>[12]</sup>	Prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, non-inferioriteitsstudie  Follow-up: 6 maanden	N=430  LAT/NET: N=218  BIM/TIM: N=212	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 jaar</li> <li>• POAG of OHT</li> <li>• Onvoldoende onder controle met huidige topicale medicatie (exclusief BIM/TIM)</li> <li>• 30 dagen voor screening dezelfde medicatie met daarna een wash-out periode</li> </ul>	LAT/NET vergeleken met BIM/TIM  Beide 1x per dag 1 druppel per oog t	<u>Primair:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-inferioriteit in gemiddelde IOP tussen de behandeling (95% BI ≤ 1,5 mmHg op alle tijdstippen en ≤ 1,0 mmHg op ≥ 5 van de 9 tijdstippen) tot en met maand 3</li> </ul> <u>Secundair</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in dagelijks IOP op verschillende tijdstippen</li> <li>• Gemiddelde procentuele verandering t.o.v. baseline in dagelijks IOP op verschillende tijdstippen</li> <li>• Veiligheid</li> </ul>

LAT/NET: latanoprost/netarsudil. BIM/TIM: bimatoprost/timolol. POAG: primaire open-kamerhoek glaucoom. OHT: oculaire hypertensie. IOP: intra-oculaire druk.

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
MERCURY-1 studie Brubaker, 2020 <sup>[14]</sup>	Sluit niet aan bij de PICO aangezien latanoprost/netarsudil wordt vergeleken met latanoprost monotherapie.
MERCURY-2 studie Walters, 2019 <sup>[15]</sup>	Sluit niet aan bij de PICO aangezien latanoprost/netarsudil wordt vergeleken met latanoprost monotherapie.

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[1]</sup>	2022	Samenvatting van de productkenmerken latanoprost/netarsudil (Roclanda®)
EMA / CBG <sup>[2]</sup>	2021	European Public Assessment Report (EPAR) latanoprost/netarsudil (Roclanda®)
EMA / CBG <sup>[13]</sup>	2022	Samenvatting van de productkenmerken bimatoprost/timolol (Ganfort®)
European Glaucoma Society <sup>[5]</sup>	2020	TERMINOLOGY and GUIDELINES for GLAUCOMA - 5th edition



## Bijlage 5: Baseline tabel

	<b>MERCURY-3 studie</b> <sup>[12]</sup>	
<b>Variabele</b>	<b>Latanoprost/netarsudil</b> N=218	<b>Bimatoprost/timolol</b> N=212
Leeftijd, jaren		
Gemiddelde (SD)	67,3 (12,03)	67,0 (11,27)
Mediaan (range)	69,0 (25 - 91)	68,5 (22 - 91)
≥65 jaar	147 (67,4%)	133 (62,7%)
Geslacht, n (%)		
Vrouw	131 (60,1%)**	92 (43,4%)**
Ras, n (%)		
Wit	210 (96,3%)	200 (94,3%)
Zwart/Afro-Amerikaans	4 (1,8%)	5 (2,4%)
Aziatisch	0	3 (1,4%)
Overig	4 (1,8%)	4 (1,9%)
Kleur van de iris, n (%)		
Bruin//zwart	90 (41,3%)	86 (40,6%)
Blauw/grijs/groen	108 (49,5%)	112 (52,8%)
Hazel	17 (7,8%)	7 (3,3%)
Overig	3 (1,4%)	7 (3,3%)
Eerder behandeld met een PGA, n (%)	171 (78,4%)*	147 (69,3%)*
Gemiddelde IOP in mmHg (SD)	25,10 (3,41)	24,81 (3,26)
Diagnose		
Openkamerhoek glaucoom	124 (56,9%)	112 (52,8%)
Oculaire hypertensie	94 (43,1)	100 (47,2%)

\* P < 0,05; \*\* P < 0,001. IOP: intraoculaire druk. PGA: prostaglandine-analoog. IOP: intraoculaire druk.

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

MERCURY-3 (Stalmans, 2023)	+	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking van latanoprost/netarsudil versus bimatoprost/timolol bij primaire open-kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie: GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	LAT/NET	BIM/TIM	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

**Verlaging intra-oculaire oogdruk (follow up: 3 maanden; vastgesteld met: Goldmann applanatie-tonometer)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	218	212	-	<b>Δ IOP - maand 3 LAT/NET vs BIM/TIM</b> <u>om 08:00 uur:</u> 0,66 mmHg (0,12 tot 1,20)  <u>om 10.00 uur:</u> 0,42 mmHg (-0,18 tot 1,03)  <u>om 16.00 uur:</u> 0,19 mmHg (-0,38 tot 0,76)	⊕⊕⊕○ Redelijk	Cruciaal
---	------------------------	--------------	-----	---------------------------	----------------------	---------------	-----	-----	---	---	------------------	----------

**Severe adverse events (treatment emergent) (follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig <sup>a</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	15/218 (6.9%)	10/212 (4.7%)	<b>RR 1.46</b> (0.67 tot 3.18)	<b>22 meer per 1.000</b> (van 16 minder tot 103 meer)	⊕⊕○○ Laag	Cruciaal
---	------------------------	--------------	-----	---------------------------	---------------------------	---------------	------------------	------------------	-----------------------------------	--	--------------	----------

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Vertrouwen	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	LAT/NET	BIM/TIM	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

**Stakers vanwege ongunstige effecten (follow up: 6 maanden)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	nvt	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	44/218 (20.2%)	4/212 (1.9%)	<b>RR 10.70</b> (3.91 tot 29.30)	<b>183 meer per 1.000</b> (van 55 meer tot 534 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	Cruciaal
---	------------------------	--------------	-----	---------------------------	--------------	---------------	----------------	--------------	-------------------------------------	---	--------------	----------

**LAT/NET:** latanoprost/netarsudil; **BIM/TIM:** bimatoprost/timolol; **BI:** betrouwbaarheidsinterval; **RR:** relatief risico (door het Zorginstituut berekend).

Uitleg

- Volgens de behandelrichtlijn die in Nederland wordt gehanteerd, worden patiënten in principe eerst behandeld met een prostaglandine-analoog en wanneer dat onvoldoende effectief is, met een bètablokker. Pas wanneer dat ook onvoldoende effectief is, wordt combinatietherapie ingezet. Volgens de baselinevariabelen van patiënten in de MERCURY-3 studie zijn niet alle patiënten eerst behandeld met een prostaglandine-analoog. Ook verschilt het aantal patiënten wat al eerder is behandeld met een prostaglandine-analoog significant tussen de latanoprost/netarsudil-groep en de bimatoprost/timolol-groep (78,4% vs 69,3%; P=0,0368). Uit subgroepanalyses blijkt echter dat wel/geen eerdere blootstelling aan een prostaglandine-analoog niet wordt geassocieerd met klinisch relevante verschillen in effect. Het Zorginstituut acht het daarom voldoende aannemelijk dat de effecten die zijn gevonden in de studiepopulatie, representatief zijn voor de effecten die in de Nederlandse klinische praktijk zullen worden waargenomen. Er wordt dus niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- Er is sprake van onnauwkeurigheid aangezien de rechtergrens van het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens van 1,0 mmHg overschrijdt bij de metingen om 08.00 en 10.00 uur.
- Er is sprake van onnauwkeurigheid vanwege het zeer brede betrouwbaarheidsinterval. Beide default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25) worden overschreden.

## Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Roclanda®. 2022.
2. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Roclanda®. 2021.
3. Nederland Z. Farmacotherapeutisch Kompas: indicaties - glaucoom. Geraadpleegd op 11-09-2023 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/glaucoom>.
4. RIVM. VZinfo: Gezichtsstoornissen | Leeftijd en geslacht | Glaucoom. 2022. Geraadpleegd op via <https://www.vzinfo.nl/gezichtsstoornissen/leeftijd-en-geslacht/glaucoom>.
5. European Glaucoma Society. TERMINOLOGY and GUIDELINES for GLAUCOMA - 5th edition. 2020.
6. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, et al. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e45079.
7. Lou H, Wang H, Zong Y, et al. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1139-47.
8. Xing Y, Zhu L, Zhang K, et al. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: e0229682.
9. Li T, Lindsley K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology* 2016; 123: 129-40.
10. Jayaram H. Intraocular pressure reduction in glaucoma: Does every mmHg count? *Taiwan J Ophthalmol* 2020; 10: 255-8.
11. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors for Glaucoma Progression and the Effect of Treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121: 48-56.
12. Stalmans I, Lim KS, Oddone F, et al. MERCURY-3: a randomized comparison of netarsudil/latanoprost and bimatoprost/timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023.
13. EMA. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC): Ganfort®. 2022.
14. Brubaker JW, Teymoorian S, Lewis RA, et al. One Year of Netarsudil and Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Phase 3, Randomized MERCURY-1 Study. *Ophthalmol Glaucoma* 2020; 3: 327-38.
15. Walters TR, Ahmed IIK, Lewis RA, et al. Once-Daily Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure in the Randomized Phase 3 MERCURY-2 Study. *Ophthalmol Glaucoma* 2019; 2: 280-9.



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van  
latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij de  
behandeling van primaire open-  
kamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 14 november 2023  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2023017588
Volgnummer	2023036607
Contactpersoon	E. De Groot edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Luyendijk
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Santen Oy





## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

1.1 Geregistreerde indicatie—5

#### **2 Uitgangspunten—9**

2.1 Aantal patiënten—9

2.2 Substitutie—10

2.3 Kosten per patiënt per jaar—10

2.4 Aannames—11

#### **3 Budgetimpactanalyse—13**

3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—13

#### **4 Conclusie—15**

#### **5 Referenties—17**

#### **6 Bijlagen—19**



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als latanoprost/netarsudil (Roclanda®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®) is geregistreerd voor gebruik voor de verlaging van verhoogde intra-oculaire druk (IOP) bij volwassen patiënten met primair open-kamerhoekglaucoom (POAG) of oculaire hypertensie (OHT) voor wie monotherapie met een prostaglandine of netarsudil onvoldoende IOP-verlaging biedt.

### **Plaats in het behandelalgoritme**

#### *Oculaire hypertensie & open-kamerhoekglaucoom*

Een verhoogde oogdruk, ook wel oculaire hypertensie (OHT), ontstaat wanneer het evenwicht tussen de aanmaak en afvoer van het kamerwater verstoord is. Een verhoogde oogdruk is een risicofactor voor het ontwikkelen van glaucoom. Glaucoom is een progressieve ziekte waarbij de oogzenuw onherstelbaar beschadigd is en er beperking of uitval van het gezichtsveld optreedt <sup>[1]</sup>. Open-kamerhoekglaucoom (POAG) is het meest voorkomende type glaucoom, wat ontstaat door een verhoogde oogdruk. Glaucoom geeft in het beginsel vaak geen klachten maar naarmate de ziekte verergert, ontstaan gebieden waarmee men slechter gaat zien. Ongeveer 10% van de patiënten met glaucoom wordt uiteindelijk blind aan beide ogen <sup>[1]</sup>.

#### *Behandeling van oculaire hypertensie & open-kamerhoekglaucoom*

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) adviseert te behandelen volgens de Europese glaucoomrichtlijn waarbij een aantal Nederlandse addenda zijn opgesteld <sup>[2, 3]</sup>. De behandeling van, zowel gediagnostiseerd OHT als verdenking op POAG, bestaat uit een 'watch-and-wait' strategie. Wanneer er sprake is van POAG, bestaat behandeling uit het verlagen van de oogdruk met behulp van medicatie, laseren of een operatie. De intensiteit van de behandeling hangt af van de kans op verergering van de aandoening, echter, behandeling met medicatie is meestal de eerste keuze <sup>[2]</sup>.

Medicamenteuze behandeling voor POAG bestaat uit monotherapie met prostaglandines, bètablokkers,  $\alpha$ 2-adrenerge agonisten, koolzuuranhydraseremmers en parasympathicomimetica <sup>[2, 4]</sup>. In **Tabel 1** zijn, per klasse, de in Nederland beschikbare geneesmiddelen tegen glaucoom weergegeven. Relevant is op te merken dat de rho-kinase remmer netarsudil, niet beschikbaar is als monotherapie op de Nederlandse markt. Gezien hun werkzaamheid zijn prostaglandines de therapie van eerste keuze. Indien monotherapie de intra-oculaire druk onvoldoende

laat dalen, wordt er gewisseld naar een medicament uit een andere klasse. Wanneer ook de tweede monotherapie faalt, kan een tweede medicijn toegevoegd worden. De voorkeur is om een combinatiepreparaat te geven in plaats van twee afzonderlijke geneesmiddelen (zie **Tabel 1** voor de beschikbare combinatiepreparaten in Nederland). Wanneer ook de combinatie therapie onvoldoende werkt kan een derde of zelfs vierde therapie toegevoegd worden <sup>[3]</sup>.

Wanneer de medicamenteuze behandeling voldoende werkt, moet er in principe levenslang gedruppeld worden <sup>[1]</sup>.

**Tabel 1. Medicamenteuze behandeling voor OHT en POAG beschikbaar in Nederland**

Type	Klasse	Medicijn
Monotherapie	Prostaglandine-analogen	Latanoprost
		Tafluprost
		Travoprost
		Bimatoprost
	Bètablokkers	Betaxolol
		Carteolol
		Timolol
	α2-adrenerge agonist	Brimonidine
		Apraclonidine
	Koolzuuranhydrase-remmers	Brinzolamide
Dorzolamide		
Parasympathicomimetica	Pilocarpine	
Combinatiepreparaat	Prostaglandine analoog met bètablokker	Bimatoprost/timolol
		Latanoprost/timolol
		Tafluprost/timolol
		Travoprost/timolol
	Koolzuuranhydrase-remmer en een bètablokker	Brinzolamide/timolol
		Dorzolamide/timolol
	α2-adrenerge agonist en bètablokker	Brimonidine/timolol
Koolzuuranhydrase-remmers en α2-adrenerge agonist	Brinzolamide/brimonidine	

#### *Voorgestelde plaats in het behandelalgoritme*

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®) is een combinatiepreparaat van een prostaglandine-analoog en een rho-kinaseremmer. De Europese glaucoomrichtlijnen en Nederlandse addenda bevelen aan om een combinatiepreparaat te gebruiken wanneer behandeling met monotherapie niet het gewenste effect heeft. Hierbij wordt genoemd dat combinaties van een prostaglandine analoog en een bètablokker (namelijk timolol) het meest gebruikt worden. Andere combinatie preparaten bevatten veelal een bètablokker (timolol), echter er zijn ook combinaties van een koolzuuranhydrase-remmer met een α2-adrenerge agonist en combinaties van een prostaglandine-analoog en een rho-kinaseremmer beschikbaar op de Europese markt. Zoals hierboven aangegeven valt latanoprost/netarsudil (Roclanda®) onder

de laatste categorie.

Bij het kiezen van een combinatiepreparaat kan rekening worden gehouden met de voorkeur van de patiënt, bijwerkingen, intoleranties en contra-indicaties <sup>[2]</sup>. De Nederlandse beroepsgroep heeft aangegeven dat latanoprost/netarsudil (Roclanda®) kan worden ingezet als alternatief voor andere combinatiepreparaten. De beroepsgroep verwacht dat latanoprost/netarsudil (Roclanda®) beperkt ingezet zal worden <sup>[5]</sup>. De voorkeursbehandeling zal een combinatie van een prostaglandine-analoog en een bètablokker blijven aangezien dit vergelijkbaar is wat betreft effectiviteit maar minder bijwerkingen geeft dan latanoprost/netarsudil (Roclanda®). In het farmacotherapeutisch rapport is geconcludeerd dat latanoprost/netarsudil een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

In deze BIA is informatie uit de GIP databank gebruikt om in te schatten hoeveel patiënten er in aanmerking komen voor behandeling met latanoprost/netarsudil (Roclanda®). Volgens de GIP data werden er in 2022 121.040 patiënten behandeld met een combinatiepreparaat van welke in ieder geval een bètablokker (S01ED51) bevatte. Daarnaast zijn er nog 9.735 patiënten behandeld met een brinzolamide bevattend combinatiepreparaat (S01EC54). In totaal komt dit neer op 130.775 patiënten.

Er is een groei van gemiddeld 3.3% per jaar zichtbaar (Bijlage 1) in het aantal patiënten dat met een combinatiepreparaat is behandeld over de jaren 2018 tot en met 2022. Het Zorginstituut gaat ervanuit dat deze groei de komende jaren doorzet. Voor 2023 komt het aantal patiënten dan neer op 135.084. Dit getal is gebruikt als uitgangspunt om vervolgens de prevalentie patiënten in de drie opeenvolgende jaren te berekenen (jaar 1, jaar 2, jaar 3) (**Tabel 2**).

#### Marktpenetratie

De beroepsgroep schat in dat ongeveer 10 tot 20% van de patiënten die momenteel in aanmerking komen voor een combinatiepreparaat, gebruik zullen gaan maken van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) <sup>[5]</sup>. Het Zorginstituut sluit zich aan bij deze schattingen van de beroepsgroep en gebruikt in deze BIA een marktpenetratie van 8% in jaar 1, 12% in jaar 2 en 20% in jaar 3.

#### Indicatie verbreding en off-label gebruik

Er zijn geen gegevens bekend over off-label gebruik. Ook worden er geen indicatie uitbreidingen verwacht.

**Tabel 2. Geschatte aantal patiënten met OHT of POAG dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met latanoprost/netarsudil (Roclanda®)**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Prevalente patiënten	139.536	143.845	148.585
Incidentie patiënten – jaarlijkse toename van 3,3%	4.598	4.750	4.906
Totaal	144.134	148.883	153.789
Marktpenetratie	8%	12%	20%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor latanoprost/netarsudil in aanmerking komt</b>	<b>11.531</b>	<b>17.866</b>	<b>30.758</b>

\*De incidentie patiënten zijn gebaseerd op een groei van afgerond 3,3%. In de BIA is gerekend met het niet afgeronde percentage.

## 2.2 Substitutie

Voor patiënten met OHT of POAG die in aanmerking komen voor combinatietherapie geldt dat verschillende andere combinatiepreparaten beschikbaar zijn. Het is aan de behandelend arts om te oordelen welk combinatiepreparaat het meest geschikt is bij een individuele patiënt. In deze BIA gaat het Zorginstituut er daarom vanuit dat latanoprost/netarsudil (Roclanda®) het gebruik van andere combinatiepreparaten gedeeltelijk zal vervangen.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Latanoprost/netarsudil (Roclanda®)

De AIP van latanoprost/netarsudil bedraagt €13,78 voor een flesje van 2,5 ml. De aanbevolen dosering bedraagt 1 druppel per dag voor elk aangedaan oog. Eén druppel uit het flesje bevat 0,0366 ml. Uitgaande van een behandeling voor 2 ogen, zou elke flesje 34,2 dagen behandeling bevatten. Echter, in de SmPC van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) staat dat het middel maar 4 weken houdbaar is na opening <sup>[7]</sup>. In deze BIA nemen we daarom aan dat met 1 flesje 28 dagen behandeld kan worden. Er zijn dan per jaar circa 13 flesjes nodig. Met een prijs van €13,78 per flesje komt dit neer op jaarlijkse kosten van €179,63 (**Tabel 3**). De oogdruppels moeten in principe levenslang gebruikt worden.

### Bimatoprost/timolol

Er zijn verschillende combinatiepreparaten op de Nederlandse markt. Echter, is alleen van bimatoprost/timolol aangetoond dat deze, wat betreft effectiviteit, gelijkwaardig is aan latanoprost/netarsudil (Roclanda®). Daarom rekent het Zorginstituut in deze BIA met de prijzen van bimatoprost/timolol.

De AIP van bimatoprost/timolol verschilt voor de specialité en generieke middelen. In deze BIA heeft het Zorginstituut de gemiddelde prijs van de verschillende beschikbare bimatoprost/timolol combinatiepreparaten gebruikt (zie Bijlage 2). De aanbevolen dosering bedraagt 1 druppel per dag voor elk aangedaan oog. Hoeveel één druppel precies omvat is niet duidelijk, echter, in de bijsluiter van het specialité middel (Ganfort®) staat aangegeven dat 1 flesje voldoende is voor 4 weken (28 dagen) <sup>[8]</sup>. Dit komt neer op ongeveer 13 flesjes per jaar. Met een prijs van €13,78 per flesje bedragen de jaarlijkse kosten €179,63 (**Tabel 3**). De oogdruppels moeten in principe levenslang gebruikt worden.

In het farmacotherapeutisch rapport is geconcludeerd dat latanoprost/netarsudil een gelijke waarde heeft ten opzichte van bimatoprost/timolol. Daarom geldt dat de prijs van latanoprost/netarsudil niet hoger mag zijn dan die van bimatoprost/timolol preparaten.

**Tabel 3. Kosten per patiënt voor toepassing van latanoprost/netarsudil en bimatoprost/timolol bij de behandeling van OHT en POAG**

	<i>latanoprost/netarsudil</i>	<i>bimatoprost/timolol</i>
Dosering per dag per oog	1 druppel	1 druppel
Dosering per druppel in ml	0,0366	Niet bekend
Dosering voor 2 ogen in ml	0,0732	Niet bekend
Aantal dagen per flesje	34,2	28
Aantal dagen per flesje – houdbaarheid geneesmiddel	28,0	Niet bekend



Flesjes per jaar	13,04	13,04
Inkoopkosten per flesje van 2,5 ml (A.I.P.)	€13,78	€13,78
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€179,63</b>	<b>€179,63</b>

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal prevalentie patiënten komt overeen met het aantal gebruikers van combinatiepreparaten, te weten, bètablokker bevattende en brinzolamide bevattende combinatiepreparaten.
- Het aantal incidentie patiënten is gebaseerd op de gemiddelde groei in het aantal gebruikers van over de afgelopen 5 jaar (3,3%).
- De verwachte marktpenetratie is 8% in jaar 1, 12% in jaar 2, 20% in jaar 3. Deze marktpenetratie is gebaseerd op de inschatting van Nederlandse klinische experts die aangaven dat dit middel waarschijnlijk in 10-20% van de patiënten ingezet zal worden.
- Er is uitgegaan van 6 maanden behandeling voor incidentie patiënten. Voor prevalentie patiënten is uitgegaan van een behandelduur van 12 maanden.
- Het Zorginstituut gaat er vanuit dat patiënten die staken met een combinatiepreparaat over gaan op het gebruik van een ander combinatiepreparaat uit een andere klasse. Stakers worden daarom niet meegenomen in deze BIA.
- Het Zorginstituut gaat er vanuit dat latanoprost/netarsudil (Roclanda®) 28 dagen gebruikt kan worden. Dit is gebaseerd op de houdbaarheid van dit middel. Volgens de registratiehouder bevat elke druppel in een flesje 0,0366 ml (0,0732 voor 2 ogen). Dit betekent dat het flesje van 2,5 ml nog niet helemaal leeg zal zijn na 28 dagen en dat er verspilling plaats zal vinden.
- Het Zorginstituut gaat ervanuit dat er 28 dagen behandeld kan worden met bimatoprost/timolol, aangezien dit is aangegeven in de bijsluiter van Ganfort®.



### 3 Budgetimpactanalyse

#### 3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer latanoprost/netarsudil aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie OHT of POAG. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 4. Raming van de totale kosten van de toevoeging van latanoprost/netarsudil aan het behandelarsenaal voor OHT en POAG**

Jaar	Markt-penetra-tie	Aantal patiënten prevalent/incident/totaal	Totale kosten/jaar latanoprost/netarsudil	Besparingen door substitutie Totale kosten/jaar	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	8%	11.163	2.005.208	2.005.208	
		368	33.038	33.038	
		11.531	2.038.247	2.038.247	0
2	12%	17.296	3.106.927	3.106.927	
		570	51.191	51.191	
		17.866	3.158.118	3.158.118	0
3	20%	29.777	5.348.847	5.348.847	
		981	88.129	88.129	
		30.758	5.436.976	5.436.976	0



## 4 Conclusie

Rekening houdend met de behandelduur met een flesje latanoprost/netarsudil (Roclanda®) en de aangenomen marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van latanoprost/netarsudil (Roclanda®) bij **OHT en POAG** niet gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Hierbij bestaat met name onzekerheid over de marktpenetratie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 oktober 2023.*



## 5 Referenties

1. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Glaucoom (hoge oogdruk): oorzaken, vormen, behandelingen [Verkrijgbaar van: <https://www.oogartsen.nl/overige-oogziekten/glaucoom-glaucoma-oogdruk/>].
2. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma 5th edition.
3. Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Addenda richtlijn glaucoom. [Verkrijgbaar van: <https://www.oogheekunde.org/wp-content/uploads/2022/05/Addenda20richtlijn20Glaucoom.pdf>]
4. Farmacotherapeutisch Kompas. Glaucoom [Verkrijgbaar van: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/glaucoom>].
5. Zorginstituut. Verslag vooroverleg latanoprost/netarsudil (Roclanda®) (2023).
6. Stalmans I, Lim KS, Oddone F, Fichtl M, Belda JI, Hommer A, et al. MERCURY-3: a randomized comparison of netarsudil/latanoprost and bimatoprost/timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2023:1-12.
7. Samenvatting van Product Kenmerken (SmPC) - Roclanda.
8. Samenvatting van product kenmerken (SmPC) - Ganfort.





## 6 Bijlagen

### **Bijlage 1. GIP databank, aantal gebruikers combinatiepreparaten**

Jaar	Bètablokker bevattend (S01ED51)	Brinzolamide bevattend (S01EC54)	Totaal	
2018	105.700	9.197	114.897	<b>Groei</b>
2019	110.120	9.841	119.961	4,4%
2020	112.040	9.618	121.658	1,4%
2021	116.170	9.728	125.898	3,5%
2022	121.040	9.735	130.775	3,9%
			<b>Gemiddelde groei</b>	<b>3,3%</b>

### **Bijlage 2. Berekening kosten van bimatoprost/timolol op basis van de beschikbare middelen specialité en generieken.**

	Inkoopprijs excl BTW	Bron
bimatoprost/timolol cf oogdr 0,3/5mg/ml flacon 3ml	12,9	z-index september
bimatoprost/timolol mylan oogdr 0,3/5mg/ml fl 3ml	12,95	
bimatoprost/timolol sandoz oogdr 0,3/5mg/ml fl 3ml	15,08	
bimatoprost/timolol teva oogdr 0,3/5mg/ml flac 3ml	13,99	
bimatoprost/timolol zentiva oogd 0,3/5mg/ml fl 3ml	12,7	
ganfort oogdruppels flacon 3ml	15,08	
<b>Gemiddelde</b>	<b>13,78</b>	