



## SCHEDA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

<b>Principio attivo, nome commerciale e ditta</b>	Tafluprost (TAF) + Timololo (TIM) LOYADA® Ditta Santen Italy Srl	
<b>Forma farmaceutica</b>	Collirio, soluzione in contenitore monodose.	
<b>Composizione qualitativa e quantitativa</b>	Un ml di soluzione contiene: 15 mcg di tafluprost e 5 mg di timololo (come maleato). Un contenitore monodose (0,3 ml) di collirio, soluzione, contiene 4,5 mcg di tafluprost e 1,5 mg di timololo. Una goccia (circa 30 mcl) contiene circa 0,45 mcg di tafluprost e 0,15 mg di timololo. NB: Loyada non contiene conservanti (benzalconio cloruro).	
<b>Indicazioni terapeutiche</b>	Riduzione della pressione intraoculare (IOP) in pazienti adulti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare che non rispondono in maniera adeguata alla monoterapia topica con beta-bloccanti o analoghi delle prostaglandine (PGA) e necessitano di una terapia di associazione e che trarrebbero beneficio dall'uso di colliri privi di conservanti.	
<b>Posologia</b>	La terapia raccomandata è una goccia nel sacco congiuntivale dell'occhio(i) affetto(i) una volta al giorno.	
<b>Prezzo unitario al pubblico (euro)</b>	27,45 euro iva inclusa (G.U. n. 175 del 28/07/2016).	
<b>Prezzo unitario ex-factory (euro)</b>	16,63 euro iva esclusa (G.U. n. 175 del 28/07/2016).	
<b>Regime di rimborsabilità</b>	Classe A.	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	Euro 199,56/anno iva esclusa (prezzo ex-factory) considerando un fl/die	
<b>Uso potenziale in regione Toscana</b>	Numero di individui (anno)	N.D.
	Ipotesi di spesa annua	N.D.
<b>Comparator</b>	Colliri monodose PGA+TIM senza Benzalconio Cloruro (BAK) attualmente in commercio (fonte Farmadati Ottobre 2017): <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMOLAST*COLL 30CONT MONODOSE 0,1ML (latanoprost 50 mcg/ml + timololo 5 mg/ml)</li> <li>• GANFORT*COLL 30FL 300MCG+5MG/ML (bimatoprost 0,3 mg/ml + timololo 5 mg/ml)</li> <li>• RAFANIX*COLL 30CONT MONODOSE 0,1ML (latanoprost 50 mcg/ml + timololo 5 mg/ml)</li> <li>• TANOF*COLL 30CONT MONODOSE 0,1ML (latanoprost 50 mcg/ml + timololo 5 mg/ml)</li> </ul>	

**Sintesi dei dati di efficacia clinica**

La ricerca della letteratura condotta su PubMed a 5 anni il 3/10/2017 con i seguenti termini ("*tafluprost*") AND *timolol* , ha selezionato 20 articoli. Di questi i più significativi sono 2 studi controllati randomizzati e uno studio osservazionale .

Nello studio randomizzato di fase 3 di Pfeiffer et al. (1) sono stati arruolati 564 pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare di cui 189 già in trattamento con timololo (gruppo timololo) e 375 già in trattamento con una prostaglandina (gruppo prostaglandina). Dei 189 pazienti del gruppo timololo, 95 sono stati trattati con la combinazione fissa (FC) senza conservanti di tafluprost 0,0015% e timololo 0,5% e 94 con timololo; invece, dei 375 pazienti del gruppo prostaglandina 188 sono stati trattati con la FC e 187 con tafluprost. L'end point primario è rappresentato dalla variazione, rispetto al baseline, della media della pressione intraoculare giornaliera (IOP) a 3 mesi. In questo studio è stato dimostrato che la FC senza conservanti di tafluprost 0,0015% e timololo 0,5%, somministrata una volta al giorno al mattino, abbassa significativamente la IOP a 3 mesi sia nel gruppo timolo che nel gruppo prostaglandina (-0,885mmHg, IC95%: da -1,745 a -0,0024; p=0,044 e -1,516 mmHg, IC95%: da -2,044 a -0,988; p<0,001, rispettivamente).

Il profilo di sicurezza della FC era in linea con i noti eventi avversi dei singoli componenti, timololo e tafluprost. Per quanto riguarda l'iperemia, dallo studio emerge che la combinazione fissa senza conservanti di tafluprost 0,0015% e timololo 0,5% non determina una riduzione di questo effetto collaterale né nel gruppo timololo (9 pazienti con la FC e nessun paziente con timololo) né nel gruppo prostaglandina (9 pazienti con la FC e 6 pazienti con la prostaglandina).

Lo studio randomizzato di fase 3 di Hollò et al. 2014a (2) è stato condotto su 400 pazienti (201 hanno ricevuto la FC e 199 hanno ricevuto i farmaci non associati) con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare per valutare l'efficacia della FC in termini di riduzione della pressione oculare, di sicurezza e di tollerabilità nel confronto con le singole monoterapie a base di timololo o di prostaglandine. Dallo studio emerge che la riduzione della IOP nel gruppo della FC non è inferiore a quella trovata con la monoterapia considerata come gruppo complessivo tra i due farmaci. La differenza della IOP tra i due gruppi è stata di 0,308 mmHg (IC95%: da -0,194 a 0,810 mmHg) ad un follow-up di 6 mesi.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, entrambi i regimi sono stati ben tollerati e la percentuale di iperemia è stata molto bassa e sovrapponibile in entrambi i gruppi di trattamento.

Inoltre, l'analisi combinata dei due RCT di fase 3 che hanno confrontato Loyada vs la monoterapia (3) ha dimostrato che la riduzione della IOP è tanto più alta quanto maggiore è il valore della IOP al baseline. In particolare, se il valore di pressione media al baseline è uguale o superiore a 31 mmHg, la riduzione media della IOP può superare il 40% (ossia una riduzione superiore a 13 mmHg).

Uno studio osservazionale pubblicato recentemente (3) e condotto su 1.075 pazienti ha dimostrato che la FC abbassa la IOP in modo statisticamente significativo nel confronto tra vari gruppi di pazienti, ossia sia nei pazienti naive che in quelli che erano stati pretrattati con altri farmaci per la riduzione della pressione intraoculare (pazienti naive: -8.9 mmHg; alpha-2-agonisti: -6.4 mmHg; beta-bloccanti: -5.7 mmHg; inibitori dell'anidasi carbonica: -5.2 mmHg; prostaglandine: -4.7 mmHg; FC prostaglandina/timololo: -

	<p>2.4 mmHg) (6). Lo studio ha inoltre dimostrato che la riduzione della IOP dovuta alla FC è più alta nel sottogruppo di pazienti che ha un valore più elevato di pressione intraoculare al baseline (&gt;30 mmHg) ad un follow-up fino a 16 settimane. Per quanto riguarda la sicurezza, la combinazione fissa tafluprost/timololo senza conservante è stata ben tollerata e ha mostrato un favorevole profilo di sicurezza, infatti il 92,7% dei pazienti ha continuato la terapia con la combinazione anche dopo la visita finale e questo conferma i risultati riportati dagli RCT di fase 3 soprariportati.</p> <p>Nella ricerca bibliografica sono state selezionate anche 2 metanalisi utili non tanto al confronto tra PGA in associazione ma per stilare una graduatoria di efficacia delle singole monoterapie per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto (OAG).</p> <p>Nella metanalisi di Li T (4) in cui sono stati inclusi 114 RCT per un totale di 20.275 pazienti, risulta che la riduzione media, in ordine decrescente, della IOP in mmHg è la seguente: bimatoprost 5.61 (4.94; 6.29), latanoprost 4.85 (4.24; 5.46), travoprost 4.83 (4.12; 5.54), levobunolol 4.51 (3.85; 5.24), tafluprost 4.37 (2.94; 5.83), timolol 3.70 (3.16; 4.24), brimonidine 3.59 (2.89; 4.29), carteolol 3.44 (2.42; 4.46), levobetaxolol 2.56 (1.52; 3.62), apraclonidine 2.52 (0.94; 4.11), dorzolamide 2.49 (1.85; 3.13), brinzolamide 2.42 (1.62; 3.23), betaxolol 2.24 (1.59; 2.88), unoprostone 1.91 (1.15; 2.67).</p> <p>La metanalisi di Lin L (5), che compara 32 RCT di confronto tra PGA, associate e non a TIM, conferma il profilo di efficacia di questi farmaci, stabilito come la proporzione di pazienti con riduzione di almeno il 30% della pressione intraoculare (IOP), nel seguente ordine decrescente: bimatoprost, RR 1.59 (1.28-1.98); latanoprost, RR 1.32 (1.00-1.74); travoprost, RR 1.33 (1.03-1.72); tafluprost, RR 1.10 (0.85-1.42).</p>
<b>Dati epidemiologici</b>	<p>Dai dati reperiti in letteratura risulta che la prevalenza del glaucoma primario ad angolo aperto nella popolazione di età superiore a 40 anni oscilla tra lo 0,8 % ed il 2,4 % nella razza bianca caucasica con un picco del 7% circa nella razza nera americana (6,7).</p> <p>Se applichiamo il dato sopracitato di prevalenza dello 0,8% alla popolazione toscana di età superiore a 40 anni (8), si calcolano 18.400 pazienti. E' tuttavia difficile stimare il numero di pazienti candidati al trattamento con Loyada dal momento che questo collirio non è indicato per tutti i pazienti con glaucoma ad angolo aperto, ma solo per quelli che non hanno risposto ad una precedente terapia con betabloccante o prostaglandina.</p>

**CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE E UNITARIO (euro I.I.)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE E UNITARIO (euro I.I.)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)	STIMA DI SPESA ANNUALE (euro)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (EURO I.I.)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
LOYADA (Ditta Santen Italy Srl)	Tafluprost + Timololo	30	27,45 0,915	16,63 0,554	N.D.	N.D.	199,56/anno	Nessuna

**PRODOTTI ANALOGHI GIA' DISPONIBILI NELLE AZIENDE DELLA REGIONE TOSCANA, SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)**

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO ESTAR PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO ESTAR UNITARIO (euro)	CONSUMO ANNUALE (pezzi)**	SPESA ANNUALE (euro)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro) /anno	SITUAZIONE CONTRATTUALE
DUOTRAV coll.2,5 ml (Alcon Italia srl)	Travoprost + Timololo	1	10,56	10,56	2.864	30.244	154,18/anno	Det. ESTAR 386/2017
DOPLACOMB coll. 2,5 ml (A.C.R.A.F.)	Latanoprost + Timololo	1	1,93	1,93	1.775	3.426	28,18/anno	Det. ESTAR 386/2017
GANFORT coll. 3 ml (Allergan Spa)	Bimatoprost + Timololo	1	13,47	13,47	3.737	50.337	163,80/anno	Det. ESTAR 386/2017

\*\* Dati TIX Regione Toscana anno 2016

<b>Rapporto costo-efficacia</b>	La ricerca di letteratura condotta il 3 Ottobre 2017 con le parole chiave "(tafluprost AND timolol) AND (cost[titl] OR economic[titl])" non ha selezionato alcun studio di costo-efficacia.																				
<b>Sperimentazioni in corso in regione Toscana</b>	ND																				
<b>Data di redazione della scheda</b>	09/10/2017																				
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	<p>Dall'analisi della letteratura clinica (1,2), emerge che la combinazione fissa di tafluprost 0,0015% e timololo 0,5% è più efficace rispetto alla monoterapia con solo timololo o prostaglandina in termini di riduzione della pressione intraoculare, ma è sovrapponibile alle due monoterapie riguardo alla comparsa di iperemia. Questi due studi non sono però sufficienti per definire il profilo di efficacia e di sicurezza di Loyada in quanto hanno utilizzato un breve follow-up (3 mesi nello studio di Pfeiffer et al. 2014 e 6 mesi nello studio di Holló et al. 2014).</p> <p>Negli studi selezionati, spesso con pochi pazienti e/o di breve durata (1,2,9,10,11), è dimostrata la non inferiorità di TAF+TIM FC verso le terapie concomitanti PGA e TIM, ma non ci sono studi testa-testa tra PGA associate a TIM a FC, nè studi a lungo termine per valutare il profilo di sicurezza di queste associazioni a dose fissa (FC) con e senza conservante (BAK). Inoltre non ci sono studi che definiscano l'efficacia di Tafluprost+Timololo nei pazienti "non responders" alla monoterapia.</p> <p>Il Tafluprost è effettivamente una diversa PGA, ma nelle metanalisi non ha dimostrato un profilo di efficacia superiore alle altre PGA, anzi risulta la PGA meno efficace (4,5).</p> <p>In conclusione, sulla base di quanto sopra riportato, sembra che Loyada non apporti alcun beneficio aggiuntivo rispetto ai prodotti già in uso per il trattamento di pazienti con glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare.</p> <p>Un collirio esente da BAK può essere utile in pazienti con allergia o sensibilità al conservante ma l'assenza di conservanti (BAK o altri) non è una caratteristica peculiare solo di Loyada, ma di tutte le formulazioni monodose di questo tipo di prodotto (vedi voce "Comparator").</p> <p>In termini economici non è possibile fare un confronto con gli analoghi già disponibili nelle Aziende Sanitarie della RT (Flaconi multidose), ma può essere utile il confronto tra i monodose disponibili sul mercato, come da tabella seguente:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prodotto monodose</th> <th>Prezzo al pubblico</th> <th>Prezzo ex-factory</th> <th>Δ % su Loyada (ex-factory)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LOYADA 30fl</td> <td>27,45</td> <td>16,63</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>GANFORT 30fl</td> <td>29,79</td> <td>18,05</td> <td>8,5%</td> </tr> <tr> <td>IMOLAST 30fl</td> <td>9,5</td> <td>5,76</td> <td>-65,4%</td> </tr> <tr> <td>RAFANIX 30fl</td> <td>9,5</td> <td>5,76</td> <td>-65,4%</td> </tr> </tbody> </table>	Prodotto monodose	Prezzo al pubblico	Prezzo ex-factory	Δ % su Loyada (ex-factory)	LOYADA 30fl	27,45	16,63	--	GANFORT 30fl	29,79	18,05	8,5%	IMOLAST 30fl	9,5	5,76	-65,4%	RAFANIX 30fl	9,5	5,76	-65,4%
Prodotto monodose	Prezzo al pubblico	Prezzo ex-factory	Δ % su Loyada (ex-factory)																		
LOYADA 30fl	27,45	16,63	--																		
GANFORT 30fl	29,79	18,05	8,5%																		
IMOLAST 30fl	9,5	5,76	-65,4%																		
RAFANIX 30fl	9,5	5,76	-65,4%																		

	TANOF 30fl	9,5	5,76	-65,4%
<b>Commento della ditta</b>				
<b>Richiesta Portale numero</b>	Richiesta Commissione Terapeutica Aziendale della ex ASL1 di Massa Carrara			

## Bibliografia

1. Pfeiffer N, Traverso CE, Lorenz K et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% versus each of its individual preservative-free components. *Adv Ther.* 2014 Dec;31(12):1228-46. doi: 10.1007/s12325-014-0163-3.
2. Holló G, Hommer A, Antón López A et al. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014a Aug;30(6):468-75. doi: 10.1089/jop.2013.0229.
3. Pillunat LE, Erb C, Ropo A et al. Preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015% and timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension: results of an open-label observational study. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jun 2;11:1051-1064. doi: 10.2147/OPHTH.S128453. eCollection 2017.
4. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, Wormald R, Dickersin K. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016 Jan;123(1):129-40.
5. Lin L, Zhao YJ, Chew PT, Sng CC, Wong HT, Yip LW, Wu TS, Bautista D, Teng M, Khoo Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *AL, Lim BP. Ann Pharmacother.* 2014 Dec;48(12):1585-93
6. Progetto @sco. SIMG. <https://www.progettoasco.it/2-il-glaucoma/>
7. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar; 90(3): 262–267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224
8. ISTAT. Demografia in cifre. <http://demo.istat.it/pop2017/index.html>. Ultimo accesso: 3 Ottobre 2017.
9. Chabi A, Baranak C, Lupinacci R, Herring WJ. Preservative-free **tafluprost** in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension in India: a phase III clinical trial. *Int J Clin Pract.* 2016 Jul;70(7):577-86.
10. Kaarniranta K, Ikäheimo K, Mannermaa E, Ropo A. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of the Preservative-free Fixed Combination of **Tafluprost** 0.0015% and **Timolol** 0.5% in Healthy Volunteers: A Phase I Comparison vs. the Corresponding Preservative-free Monotherapies. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Apr;55(4):485-94.
11. Holló G, Ropo A. Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of **tafluprost** and **timolol** in pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jan;31(1):13-6.