



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Asociación de: **TRAVOPROST 40 µg/ml + TIMOLOL 5 mg/ml**

DUOTRAV® (Alcon)
1 frasco 2,5 ml colirio sol (23,42 €)

Fecha de evaluación: Con receta médica
Abril 2007
Fecha de comercialización: Noviembre 2006
Procedimiento de autorización: Centralizado

Grupo Terapéutico: S01ED: Antiglaucoma y mióticos: betabloqueantes

Qué es: La asociación a dosis fijas de travoprost (TR) 0,004% con timolol (TI) 0,5% ha sido autorizada como tratamiento para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HTO) que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o a los análogos de las prostaglandinas oftálmicos. La dosis recomendada de la asociación a dosis fijas de TR con TI (TR/TI) es de una gota, una vez al día, administrada en el saco conjuntival del ojo/s afectado/s; debiendo administrarse cada día a la misma hora (1,2).

Cómo actúa: Los componentes de la asociación TR/TI disminuyen la PIO mediante mecanismos de acción complementarios. Mientras que TR es un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que actúa aumentando el flujo de salida del líquido del ojo, TI es un betabloqueante que reduce la producción de humor acuoso en el ojo. Su efecto combinado permite lograr una mayor disminución de la PIO que cualquiera de los dos medicamentos administrados por separado (1,2).

Eficacia: El desarrollo clínico de la asociación a dosis fijas TR/TI consta de seis estudios clínicos, incluyendo un ensayo de farmacocinética (2). Los estudios de investigación sobre eficacia y seguridad de TR/TI comprenden cinco ensayos clínicos controlados, multicéntricos, aleatorizados, doblemente enmascarados y de grupos paralelos (3-7); siendo uno de ellos un estudio de posología (3). En estos estudios la asociación TR/TI se ha comparado frente a: TR en monoterapia (4); TI en monoterapia (4,6); TR+TI administrados concomitantemente -aunque en colirios separados- (5,6); y, frente a la asociación a dosis fijas de latanoprost (LA) con TI (LA/TI) (7). En la actualidad se están realizando -fuera de la Unión Europea- dos nuevos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de TR/TI frente a la administración concomitante de LA y TI (LA+TI) (2).

En estos estudios han participado un total de 1.481 pacientes con GAA o HTO, con edades comprendidas entre 18 y 91 años; siendo ancianos (> 65 años) casi la mitad de los participantes. La duración de los estudios osciló entre 6 semanas y 12 meses. La variable principal en todos los ensayos clínicos fue la PIO media, medida a distintos intervalos temporales. La administración de TR/TI redujo significativamente la PIO en todos los ensayos, siendo la reducción media observada aproximadamente de 8-10 mm Hg (un tercio más baja de lo que era antes del tratamiento) (2). El tratamiento con TR/TI produjo mayor reducción de la PIO que la originada tras la administración de sus componentes en monoterapia (4); siendo similar a la producida tras la administración concomitante de sus componentes en colirios independientes (5,6); y, no inferior a la originada tras la administración de la asociación de LA/TI a dosis fijas (7).

A pesar de que TR/TI ha sido aprobado para el tratamiento de aquellos pacientes que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o a los análogos de las prostaglandinas oftálmicos, sólo en uno de estos estudios (7) se ha fijado como criterio de inclusión una respuesta previa insuficiente a monoterapia. Existe un

estudio anterior a los comentados, en cuyos criterios de inclusión se contemplan pacientes inadecuadamente controlados con TI en monoterapia, en los que se consigue controlar adecuadamente la PIO al adicionar TR al tratamiento con TI, pero administrados en colirios independientes (8); siendo éste el lugar en la terapéutica que podría tener la asociación TR/TI.

Seguridad: La asociación TR/TI ha sido bien tolerada por los pacientes con GAA o HTO, siendo la incidencia total de reacciones adversas (RAM) descritas en los ensayos clínicos de 49,1 % a 69,6 % (2), presentando un perfil de seguridad similar al descrito para sus comparadores. La mayoría de las RAM fueron de carácter leve a moderado, resolviéndose con o sin tratamiento. En los ensayos clínicos, la RAM asociada a TR/TI con mayor frecuencia ha sido la hiperemia ocular (9,10); describiéndose con una incidencia de 14,4%, 20,8%, 11,6%, 1,7% y 4% tras la administración de TR/TI, TR+TI, TR, TI y LA/TI, respectivamente. Según estos datos, los pacientes tratados con TR/TI presentaron una incidencia de hiperemia inferior que los pacientes tratados con TR+TI, pero superior a la observada con la asociación LA/TI; si bien, en la mayoría de los casos, la aparición de hiperemia no ocasionó la interrupción del tratamiento (2). Otras RAM locales asociadas al uso de TR/TI con menor frecuencia, han sido: malestar ocular, prurito, sequedad ocular, blefaritis, visión borrosa, manchas corneales, edema y dolor ocular, fotofobia y disminución de la agudeza visual (9,10).

En relación a las RAM no oculares, la hipertensión arterial fue la descrita con mayor frecuencia: 4,1% (TR/TI); 5,1% (TR+TI); 2,3% (TR); 5,7% (TI); y, 7% (LA/TI) (2). Adicionalmente, convendría tener en cuenta que el aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenado que contiene este medicamento como excipiente puede causar RAM cutáneas (1).

Al igual que ocurre con otros agentes oftálmicos de aplicación tópica, los componentes de esta asociación se absorben sistémicamente, por lo que TI podría producir el mismo tipo de RAM cardiovasculares y pulmonares que se han descrito con los agentes betabloqueantes adrenérgicos sistémicos. Así, la insuficiencia cardiaca debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con TI, debiendo controlarse la frecuencia del pulso y los signos de insuficiencia cardiaca en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca grave. Tras la administración de TI, se han notificado RAM respiratorias y cardiacas, incluyendo muerte debida a broncoespasmo en pacientes con asma; y, rara vez, muerte relacionada con insuficiencia cardiaca (1).

Los agentes betabloqueantes adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda (1).

Al administrar TR/TI en pacientes tratados con un betabloqueante oral, puede potenciarse el efecto sobre la presión intraocular. No se recomienda la administración local de dos betabloqueantes adrenérgicos ni de dos prostaglandinas (1).

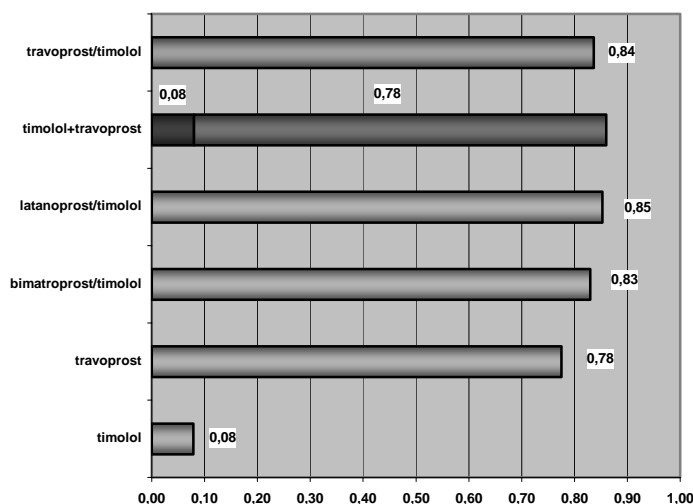
TR puede modificar gradualmente el color del ojo al aumentar el número de melanosomas (gránulos de pigmento) de los melanocitos, debiéndose informar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento de la posibilidad de un cambio permanente en el color de los ojos. El tratamiento unilateral puede dar lugar a una heterocromía permanente. Asimismo, en ensayos clínicos controlados se ha notificado la relación entre la administración de TR y la aparición de oscurecimiento de la piel periorbital y/o del párpado; aumento de la longitud, grosor, pigmentación y/o número de pestañas; desconociéndose el mecanismo de estos cambios y sus consecuencias a largo plazo (1).

La asociación TR/TI no se recomienda en pacientes pediátricos, mujeres embarazadas o que pudieran estarlo o mujeres en período de lactancia, al no disponerse de datos adecuados sobre su eficacia/seguridad en estos grupos de pacientes. Tampoco se dispone de estudios sobre el uso de TR/TI en pacientes con insuficiencia hepática y renal; si bien, el TR se ha utilizado en pacientes con insuficiencia hepática o renal de leve a grave, sin que fuera preciso realizar ajustes de la dosis (1).

En relación a las interacciones, cabe destacar que cuando se administran colirios con TI concomitantemente con calcioantagonistas, betabloqueantes, antiarrítmicos, glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos, podrían aparecer efectos aditivos como hipotensión y/o bradicardia marcada. Por otra parte, el empleo de betabloqueantes puede potenciar la reacción hipertensiva por retirada súbita de clonidina; así como, incrementar el efecto hipoglucémico de los antidiabéticos y enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia (1).

Otras alternativas: según distintos autores, los betabloqueantes tópicos (11) como TI o bien las prostaglandinas (12) como TR, constituirían el tratamiento inicial del GAA o HTO; si bien, algunos pacientes precisan tratamiento combinado con más de un medicamento para conseguir una reducción suficiente de la PIO (13,14). En nuestro país se encuentran comercializadas otras dos asociaciones a dosis fijas de análogos de las prostaglandinas con TI: LA/TI, comercializada con anterioridad; y, bimatoprost/TI (BI/TI), de comercialización más reciente (15); los cuales constituirían los comparadores de referencia de la asociación TR/TI, además de ambos principios activos administrados conjuntamente en colirios diferentes.

COSTE TTO/DIA



Lugar en terapéutica: de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos realizados en pacientes con GAA, la asociación a dosis fijas TR/TI ha mostrado una eficacia superior a la originada tras la administración de TR o TI en monoterapia, similar a la de TR+TI administrados en colirios independientes y no inferior a la mostrada por la asociación LA/TI. Aún no se dispone de estudios comparativos de TR/TI frente a BI/TI, asociación de un análogo de prostaglandina y betabloqueante de reciente comercialización.

En relación a su perfil de seguridad, TR/TI no parece mostrar ventajas significativas frente a sus comparadores.

La disponibilidad de esta nueva asociación no supone un avance terapéutico al no aportar ventajas importantes -en términos de eficacia o tolerabilidad- en el tratamiento del glaucoma frente a otras asociaciones similares anteriormente disponibles.

CALIFICACIÓN:

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica	***
Modesta mejora terapéutica	**
Aporta en situaciones concretas *	*
No supone un avance terapéutico	•
No valorable: información insuficiente	¿?

FRASE RESUMEN: Continuar utilizando la asociación latanoprost/timolol cuando sean necesarias reducciones de la presión intraocular superiores a las alcanzadas con los fármacos antiglaucomatosos en monoterapia.

CONCLUSIÓN:

- La asociación a dosis fijas de travoprost (TR) 0,004% con timolol (TI) 0,5% ha sido autorizada como tratamiento para reducir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto (GAA) o hipertensión ocular (HTO) **que responden de forma insuficiente a los betabloqueantes o a los análogos de las prostaglandinas oftálmicos.**

- En un estudio se pone de manifiesto que asociar TR en pacientes inadecuadamente controlados con TI supone una reducción adicional de la PIO que permite el control de la misma.

- En diversos ensayos clínicos aleatorizados la administración, una vez al día, de la asociación a dosis fijas de TR con TI (TR/TI) ha mostrado una eficacia superior a la de TR o TI administrados en monoterapia, similar a la obtenida tras la administración concomitante de TR y TI en colirios separados (TR+TI) y no inferior a la obtenida con la asociación de latanoprost y TI, disponible con anterioridad en nuestro país. A pesar de que TR/TI ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes que no responden suficientemente a monoterapia, ninguno de estos estudios ha fijado como criterio de inclusión una respuesta previa a monoterapia insuficiente.

- En la mayoría de los estudios, esta nueva asociación ha sido bien tolerada por los pacientes con GAA o HTO. En los ensayos clínicos la incidencia total de efectos adversos ha oscilado entre 49,1% y 69,6%. El perfil de efectos adversos descritos con TR/TI ha sido similar al de sus comparadores, siendo la hiperemia ocular el efecto adverso descrito con mayor frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ficha técnica de Duotrav®. Laboratorios Alcon. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/duotrav/H-665-PI-es.pdf>. [consultado el 30-01-2007]

2- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Duotrav. EMEA H/C/665; 2006. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/duotrav/DuoTravEPARscientificDen.pdf>. [consultado el 30-01-2007]

3- Denis P et al. A comparison of morning and evening instillation of a combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution. Eur J Ophthalmol 2006; 16(3): 407-415.

4- Barnebey HS et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. Am J Ophthalmol 2005; 140(1): 1-7.

5- Hughes BA et al. A three-month, multicenter, double-masked study of the safety and efficacy of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution compared to travoprost 0.004% ophthalmic solution and timolol 0.5% dosed concomitantly in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma 2005; 14(5): 392-399.

6- Schuman JS et al. Efficacy and safety of a fixed combination of travoprost 0.004%/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2005; 140(2): 242-1/11.

7- Topouzis F et al. A 1-year study to compare the efficacy and safety of once-daily travoprost 0.004%/timolol 0.5% to once-daily latanoprost 0.005%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol 2007; 17(2): 183-190.

8- Orengo-Nania S et al. Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0,5%. Am J Ophthalmol 2001; 132: 860-8.

9- Hoy SM et al. Travoprost/timolol. Drug Aging 2006; 23(8): 1-10.

10- Kahook MY et al. Fixed-combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Disponible en URL: <http://www.future-drugs.com>. [consultado el 30-01-2007].

- 11- Glaucomes chroniques à angle ouvert. Iddées-Forces Prescrire mise à jour 2006; 26(276): 1/6. Disponible en URL: <http://www.prescrire.org>.
- 12- Drugs for some common eye disorders. Treat Guidel Med Lett 2007; 5(53): 1-7.
- 13- Dorzolamida (DCI) + timolol (DCI). Fich Noved Ter 2005; (2).
- 14- New topical drugs for open-angle glaucoma. Drug Ther Bull 2003; 41(2): 12-14.
- 15- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2006 noviembre.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

INFORME DE TRAVOPROST/TIMOLOL (colirio): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Barnebey HS et al. Am J Ophthalmol 2005; 140(1): 1-7.	<p>Ensayo clínico controlado, multicéntrico, randomizado, doble enmascaramiento, grupos paralelos</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Comparar seguridad y eficacia de la asociación a dosis fijas de TR/TI (una vez al día, por la mañana) frente a TR (una vez al día por la tarde) y frente a TI (5 mg/ml, dos veces al día)</p>	<p>Pacientes adultos con GAA o HTO (N= 263)</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> (Para identificar pacientes con PIO más elevada con mayor necesidad de tratamiento combinado).</p> <p>Pacientes adultos de cualquier sexo y raza diagnosticados de GAA (con o sin pseudoexfoliación o dispersión pigmentaria) o HTO confirmados en múltiples visitas en periodo de 6 meses ant.</p> <p>Con un límite superior de PIO de 36 mm Hg.</p> <p>Criterios de entrada de la PIO:</p> <p>PIO basal media \geq 26 mm Hg a las 8 AM, \geq 24 mm Hg a las 10 AM y \geq 22 mm Hg a las 4 PM en la 1ª visita idónea; y, PIO \geq 26 mm Hg a las 8 AM en la 2ª visita idónea</p>	<p>. TR/TI (1 gota por la mañana)</p> <p>. TR (1 gota por la tarde)</p> <p>. TI (1 gota 2 veces al día)</p> <p>Duración TTO: 3 meses</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable 1ª:</u> PIO media medida en distintos momentos (8 AM, 10 AM y 4 PM) y visitas (2ª, 6ª y 12ª semana) en el ojo peor</p> <p>Seguridad</p> <p>Efectos adversos con frecuencia $>$5% y con diferencias entre los grupos</p>	<p>Población del análisis ITT: 258</p> <p>Población del análisis PP: 248</p> <p>Los cambios de la PIO media de las condiciones basales presentó diferencias a favor de TR/TI frente a TR con rangos de 1,0 a 2,4 mm Hg y de 0,7 a 2,3 mm Hg en la población de los análisis ITT y PP, respectivamente, siendo estadísticamente significativas en 7 de 9 visitas en ambos análisis ($p < 0,05$)</p> <p><u>hiperemia:</u> TR/TI: 14,1% TR+TI: 11,6% TI: 1,1%</p> <p><u>disconfort:</u> TR/TI: 7,1% TR+TI: 2,3% TI: 6,5%</p> <p><u>fotofobia:</u> TR/TI: 4,7%</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>Los criterios de inclusión no se corresponden con las indicaciones autorizadas: pacientes con respuesta insuficiente a los betabloqueantes o a los análogos de las prostaglandinas</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		<p><u>. Criterios de exclusión:</u> Pacientes con PIO media >36 mm Hg en cualquier visita durante la fase previa. Antecedentes de enf. ocular inflamatoria grave crónica o recurrente, retinopatía importante o progresiva, traumatismo ocular (6 meses ant.), infección ocular (3 meses ant.), cirugía ocular (6 meses ant.), cirugía con láser (3 meses ant.); agudeza visual corregida peor que 0,6 logMAR, excavaciones papilares >0,80, pérdida de campo visual central grave en cualquier ojo, estrechamiento del ángulo de la cámara anterior con cierre parcial o completo. Uso de fármacos contraindicados (glucocorticoides o cualquier medicamento que altere la PIO). Antecedentes de enf. hepática, renal, respiratoria crónica o enf. cardiovascular grave, inestable o no controlada, embarazo o lactancia</p>			<p>TR+TI: 1,2% TI: 0% <u>efectos capilares:</u> TR/TI: 4,7% TR+TI: 1,2% TI: 0%</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Hughes BA et al. J Glaucoma 2005; 14(5): 392-9.	<p>Ensayo clínico controlado, multicéntrico, randomizado, doble enmascaramiento, grupos paralelos</p> <p>Estudio de no inferioridad (límite < 1,5 mm Hg)</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Comparar la asociación a dosis fijas de TR/TI (una vez al día, por la mañana) frente a la administración concomitante de TR (una vez al día, por la tarde) más TI (5 mg/ml, una vez al día, por la mañana)</p>	<p>Pacientes adultos con GAA o HTO (N= 316)</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes adultos de cualquier sexo y raza diagnosticados de GAA (con o sin pseudoexfoliación o dispersión pigmentaria) o HTO confirmados en múltiples visitas en periodo de 6 meses ant. Con un límite superior de PIO de 36 mm Hg.</p> <p>Criterios de entrada de la PIO: PIO entre 22 y 36 mm Hg (ambos incluidos), a las 8 AM, en 2 visitas con 7 días de separación, medidas en el mismo ojo.</p> <p><u>Criterios de exclusión (EPAR):</u> Pacientes con PIO media >36 mm Hg en cualquier visita durante la fase previa. Antecedentes de enf. ocular inflamatoria grave</p>	<p>. TR/TI (1 gota por la mañana)</p> <p>. TR+TI (1 gota por la tarde + 1 gota por la mañana)</p> <p>Duración TTO: 3 meses</p>	<p>Eficacia <u>Variable 1ª:</u> PIO media medida en distintos momentos (8 AM, 10 AM y 4 PM) y visitas (2ª, 6ª y 12ª semanas)</p> <p>Seguridad Efectos adversos con diferencias entre los grupos</p>	<p>Población del análisis ITT: 305</p> <p>Población del análisis PP: 293</p> <p>En los pacientes tratados con TR+TI se alcanzó una mayor reducción de la PIO en todos los puntos temporales.</p> <p>La no inferioridad de TR/TI frente a TR+TI se observó en 7 de 9 puntos temporales; solamente en el punto temporal de las 8 AM se mostró la no inferioridad en todas las visitas.</p> <p><u>hiperemia:</u> TR/TI: 12,4% TR+TI: 13,5%</p> <p><u>disconfort:</u> TR/TI: 5,6% TR+TI: 7,9%</p> <p><u>prurito:</u> TR/TI: 3,7% TR+TI: 5,2%</p> <p><u>coloración corneal:</u> TR/TI: 2,5%</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>Los 316 pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad</p> <p>Los criterios de exclusión no aparecen en el artículo (sí en el EPAR).</p> <p>El 5% de los pacientes abandonan debido a efectos adversos.</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

		<p>crónica o recurrente, retinopatía importante o progresiva, traumatismo ocular (6 meses ant.), infección ocular (3 meses ant.), cirugía ocular (6 meses ant.), cirugía con láser (3 meses ant.); agudeza visual corregida peor que 0,6 logMAR, excavaciones papilares >0,80, pérdida de campo visual central grave en cualquier ojo, estrechamiento del ángulo de la cámara anterior con cierre parcial o completo. Uso de fármacos contraindicados (glucocorticoides o cualquier medicamento que altere la PIO). Antecedentes de enf. hepática, renal, respiratoria crónica o enf. cardiovascular grave, inestable o no controlada, embarazo o lactancia</p>			<p>TR+TI: 1,9% <u>efectos capilares:</u> TR/TI: 0,6% TR+TI: 2,6%</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Schuman JS et al. Am J Ophthalmol 2005; 140(2): 242-50.	<p>Ensayo clínico controlado, multicéntrico, randomizado, doble enmascaramiento, grupos paralelos</p> <p>Estudio de no inferioridad con un margen de 1,5 mm Hg</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Comparar la asociación a dosis fijas de TR/TI (una vez al día, por la mañana) frente a la administración concomitante de TR (una vez al día, por la tarde) más TI (5 mg/ml, una vez al día, por la mañana)</p>	<p>Pacientes adultos con GAA o HTO (N= 403)</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes adultos de cualquier sexo y raza diagnosticados de GAA (con o sin pseudoexfoliación o dispersión pigmentaria) o HTO confirmados en múltiples visitas en periodo de 6 meses ant. Con un límite superior de PIO de 36 mm Hg.</p> <p>Criterios de entrada de la PIO: PIO \geq22 mm Hg en al menos un ojo en la medición de las 8 AM en 2 visitas con 7 días de separación,.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> Pacientes con PIO media $>$36 mm Hg en cualquier visita durante la fase previa. Antecedentes de enf. ocular inflamatoria grave crónica o recurrente, retinopatía importante o progresiva, traumatismo</p>	<p>.TR/TI (1 gota por la mañana)</p> <p>. TR+TI (1 gota por la tarde + 1 gota por la mañana)</p> <p>.TI (1 gota 2 veces al día)</p> <p>Duración TTO: 3 meses</p>	<p>Eficacia <u>Variable 1ª:</u> media de PIO medida en distintos momentos (8 AM, 10 AM y 4 PM) y visitas (2ª, 6ª y 12ª semanas)</p>	<p>Población del análisis ITT: 401</p> <p>Población del análisis PP: 387</p> <p>En los pacientes tratados con TR+TI se alcanzó una mayor reducción de la PIO en todos los puntos temporales.</p> <p>La no inferioridad de TR/TI frente a TR+TI no fue observada en 5 de 9 de los puntos temporales.</p> <p>La superioridad de TR/TI frente a TI (2 veces al día) fue mostrada en todas las visitas. Con unas diferencias en la PIO media a favor de TR/TI (rango de 0,9 a 2,1 mm Hg) en el análisis ITT.</p>	<p>Estudio pivotal</p> <p>Se desconoce si los pacientes con respuesta insuficiente a betabloqueantes podrían beneficiarse del tratamiento con la asociación TR/TI, al no incluirlos en el estudio</p> <p>Cabe dudar si se demuestra no inferioridad al no observarse en 5 de los 9 puntos</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		<p>ocular (6 meses ant.), infección ocular (3 meses ant.), cirugía ocular (6 meses ant.), cirugía con láser (3 meses ant.); agudeza visual corregida peor que 0,6 logMAR, excavaciones papilares >0,80, pérdida de campo visual central grave en cualquier ojo, estrechamiento del ángulo de la cámara anterior con cierre parcial o completo. Uso de fármacos contraindicados (glucocorticoides o cualquier medicamento que altere la PIO). Antecedentes de enf. hepática, renal, respiratoria crónica o enf. cardiovascular grave, inestable o no controlada, embarazo o lactancia</p>		<p>Seguridad Efectos adversos con frecuencia >5% y con diferencias entre los grupos</p>	<p><u>hiperemia:</u> TR/TI: 14,3% TR+TI: 23,4% <u>disconfort:</u> TR/TI: 9,9% TR+TI: 7,6% <u>sensación de cuerpo extraño:</u> TR/TI: 6,2% TR+TI: 4,4% <u>prurito:</u> TR/TI: 4,3% TR+TI: 5,1%</p>		
--	--	---	--	---	---	--	--

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Topouzis F et al. Eur J Ophthalmol 2007; 17(2): 183-90.	<p>Ensayo clínico controlado, multicéntrico, randomizado, doble enmascaramiento, grupos paralelos.</p> <p>Estudio de no inferioridad (límite < 1,5 mm Hg)</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Comparar la eficacia y seguridad de la asociación a dosis fijas de TR/TI frente a la asociación a dosis fijas de LA/TI (una vez al día, por la mañana) en pacientes con GAA o HTO</p>	<p>Pacientes adultos con GAA o HTO (N= 408)</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes con GAA (con o sin pseudoexfoliación o dispersión pigmentaria) o HTO, tratados con al menos un fármaco para reducir la PIO sin respuesta satisfactoria o con intolerancia al TTO. Antes de iniciar el estudio los pacientes fueron sometidos a "periodo de lavado" (5 a 28 días). Límite superior de PIO: 36 mm Hg.</p> <p>Criterios de entrada: PIO \geq24 mm Hg a 9AM y de \geq21 a 11 AM y 4 PM (en al menos un ojo, el mismo en los tres puntos temporales)</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> pacientes con: glaucomas disticos del GAA o HTO; agudeza visual peor a 0,6 logMAR en cualquier ojo o ángulo valorado como</p>	<p>.TR/TI (1 gota por la mañana)</p> <p>. LA/TI (1 gota por la mañana)</p> <p>Duración TTO: 12 meses</p>	<p>Eficacia <u>Variable 1ª:</u> media de PIO medida en distintos momentos (9 AM, 11 AM y 4 PM) y visitas (2ª, 6ª, 12ª, 36ª y 48ª semanas)</p> <p>seguridad Efectos adversos con frecuencia >1%</p>	<p>Población del análisis ITT: 398</p> <p>Población del análisis PP: 332 (Se excluyeron 66 pacientes por no cumplir el protocolo)</p> <p>La PIO media basal osciló entre: . 24,6 a 27,0 mm Hg (TR/TI), y . 25,2 a 27,3 mm Hg (LA/TI)</p> <p>Los resultados de este estudio muestran que la disminución de la PIO obtenida con TR/TI no es inferior a la obtenida con LA/TI</p> <p>Los resultados del análisis PP se confirmaron en el análisis por ITT</p> <p><u>hiperemia:</u> TR/TI: 15% LA/TI : 2,5%</p> <p><u>prurito:</u> TR/TI: 6,8% LA/TI: 2%</p>	<p>1 paciente se retiró del estudio antes de recibir TTO</p> <p>Resultados de aplicabilidad dudosa a la generalidad de la práctica clínica: los datos obtenidos del análisis PP fueron la base de las conclusiones sobre la eficacia</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

		<p>< de grado 2 con gonoscopia; cociente fovea-disco >0,8 o pérdida de campo visual avanzada en cualquier ojo; antecedentes de enf. ocular crónica o inflamatoria grave; infección o inflamación ocular o cirugía con láser en los últimos 3 meses, trauma ocular o cirugía intraocular en los últimos 6 meses; cualquier enfermedad retiniana importante o progresiva; cualquier alteración ocular o sistémica que precise de TTO con β-bloqueantes o análogos de las prostaglandinas; o que estén en TTO con medicamentos sistémicos que puedan alterar la PIO en los 30 días anteriores; pacientes que puedan precisar TTO con corticosteroides. También se excluyeron mujeres con posibilidad de embarazo o sin control anticonceptivo o durante la lactancia.</p>			<p><u>disconfort:</u> TR/TI : 4,3% LA/TI: 3,5%</p> <p><u>cambios en pestañas:</u> TR/TI: 2,4%</p> <p><u>sequedad:</u> TR/TI: 1,9%</p> <p><u>dolor:</u> TR/TI: 1,4%</p> <p><u>sensación de cuerpo extraño:</u> LA/TI: 3,5%</p>		
--	--	---	--	--	---	--	--

TR/TI= asociación a dosis fijas de travoprost (40 μ g/ml) y timolol (5 mg/ml)

TR= travoprost

TI= timolol

LA/TI= asociación a dosis fijas de latanoprost y timolol

GAA= glaucoma de ángulo abierto

HTO= hipertensión ocular

Análisis ITT= análisis por intención de tratar

Análisis PP= análisis por protocolo

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3