

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-221/V1/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de latanoprost/netarsudil (Roclanda®) en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular

Fecha de publicación: 19 de enero de 2024

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Latanoprost/netarsudil (Roclanda®)..... | 2 |
| Farmacología..... | 2 |
| Eficacia..... | 3 |
| Limitaciones, validez y utilidad práctica..... | 6 |
| Seguridad..... | 7 |
| Valoración del beneficio clínico..... | 9 |
| Discusión..... | 9 |
| Conclusión..... | 10 |
| Grupo de expertos..... | 11 |
| Anexo..... | 12 |
| Referencias..... | 16 |

Introducción

El glaucoma es un conjunto de neuropatías ópticas caracterizadas por la degeneración progresiva de las células ganglionares de la retina, pérdida axonal y defectos irreversibles del campo visual. El glaucoma se puede clasificar como primario (cuando no es consecuencia de otra enfermedad sistémica u ocular) o secundario (cuando deriva de una complicación de otra enfermedad ocular identificable, condición sistémica o tratamiento médico). A su vez, el glaucoma primario se clasifica en glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o glaucoma de ángulo estrecho (1).

El GPAA se caracteriza porque el ángulo de drenaje y la malla trabecular son claramente visibles y presentan una apariencia normal en la gonioscopia. Las primeras etapas de la enfermedad son asintomáticas y la pérdida visual se inicia en el campo de visión medio-periférico. En etapas avanzadas, la pérdida del campo visual alcanza la visión central y afecta a la calidad de vida relacionada con la salud (2).

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible en todo el mundo, con una prevalencia global estimada del 3,54% (IC95%: 2,09-5,82) para personas de entre 40 y 80 años (1). El número de personas afectadas de glaucoma a escala mundial se estima que es de 76 millones (3). El GPAA es el tipo más común de glaucoma, constituyendo entre el 75% y el 95% de los glaucomas primarios. Los factores de riesgo para desarrollar GPAA son la

presión intraocular (PIO) elevada o hipertensión ocular (HTO), origen étnico africano, antecedentes familiares y miopía (2). La prevalencia global de HTO se estima entre el 2,7% (tensión ≥ 25 mmHg en personas de entre 52 y 82 años) y el 3,56% (tensión ≥ 21 mmHg en personas de 49 o más años de edad) (1). Aunque la HTO es el principal factor de riesgo para el desarrollo de GPAA, éste puede producirse en ausencia de PIO elevada documentada, lo que se conoce como glaucoma con presión normal; sin embargo, los hallazgos clínicos y el tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad son similares a los del GPAA de tensión elevada (2).

Los objetivos del tratamiento para el GPAA son prevenir la deficiencia visual y mantener el bienestar global de los pacientes con glaucoma (2). El único tratamiento que se ha mostrado efectivo para preservar la función visual es el descenso de la PIO, para lo que se dispone tanto de tratamiento farmacológico como no farmacológico (láser o cirugía) (3). La elección del tratamiento depende de múltiples factores, pero en ausencia de contraindicaciones, el tratamiento farmacológico es la medida inicial más frecuentemente utilizada para la reducción de la PIO en el tratamiento del GPAA (3,4). Los agentes farmacológicos utilizados incluyen análogos de prostaglandinas (como latanoprost, bimatoprost, travoprost o tafluprost), betabloqueantes (como timolol, betaxolol, levobunolol o carteolol), inhibidores de la anhidrasa carbónica (como acetazolamida, dorzolamida o brinzolamida), agonistas alfa adrenérgicos (como apraclonidina o brimonidina), agentes colinérgicos (como pilocarpina o acetilcolina) e inhibidores de la Rho-cinasa (como netarsudil), ya sea en combinación o en monoterapia (1,4).

La última edición de la guía de la Sociedad Europea de Glaucoma recomienda comenzar el tratamiento en monoterapia, excepto en casos con PIO muy alta y enfermedad avanzada. Si el tratamiento inicial no es efectivo o el fármaco no es bien tolerado, se deberá sustituir por otra monoterapia (de la misma u otra clase). En personas con glaucoma de ángulo abierto se recomienda el tratamiento inicial con un análogo de prostaglandinas o con betabloqueantes en caso de que no se puedan utilizar los primeros. Se sugiere el uso del resto de agentes como las siguientes opciones terapéuticas, dependiendo de las características individuales de cada paciente (4). En caso de que no se consiga alcanzar la PIO objetivo con monoterapia, se debe considerar añadir un segundo fármaco de otra clase (3). La mayoría de combinaciones a dosis fijas disponibles contienen un betabloqueante, aunque pueden asociarse a efectos secundarios sistémicos, siendo las más usadas sus combinaciones con análogo de prostaglandinas. La única combinación actualmente disponible que no contiene un betabloqueante es brimonidina/brinzolamida.

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®)

Latanoprost/netarsudil (Roclanda®) es una combinación a dosis fijas indicada para la reducción de la PIO en pacientes adultos con GPAA o HTO en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produce una reducción insuficiente de la PIO.

Se presenta en forma de colirio en solución que contiene 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de latanoprost y 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de netarsudil. La dosis recomendada es de una gota en cada ojo afectado una vez al día, por la noche. Los pacientes no se deben aplicar más de una gota al día en el ojo afectado. Si se olvida una dosis, se debe continuar el tratamiento con la dosis en la noche siguiente. Debido a las propiedades vasodilatadoras de netarsudil, cualquier otro colirio se debe administrar antes de aplicar latanoprost/netarsudil. El tratamiento debe ser iniciado por un oftalmólogo o un profesional sanitario cualificado en el campo de la oftalmología.

Farmacología

Los principios activos latanoprost y netarsudil reducen la PIO al aumentar el drenaje del humor acuoso mediante mecanismos de acción diferentes. El mecanismo de acción principal de netarsudil, un inhibidor de la Rho cinasa, es el aumento del drenaje trabecular, aunque también puede reducir la PIO al reducir la presión venosa episcleral. El mecanismo de acción principal de latanoprost, un análogo de la prostaglandina $F2\alpha$, es el aumento del drenaje uveoescleral.

Eficacia

El programa clínico de latanoprost/netarsudil se basa principalmente en dos ensayos clínicos de fase III: PG324-CS301 (MERCURY-1, NCT02558400) y PG324-CS302 (MERCURY-2, NCT02674854) (5, 6, 7, 8, 9). Ambos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos y controlados con control activo, que compararon la eficacia y la seguridad de latanoprost/netarsudil con cada uno de sus principios activos en monoterapia: latanoprost 0,005% y netarsudil 0,02%. MERCURY-1 fue un estudio de 12 meses de duración, con un periodo de extensión de 2 meses, mientras que MERCURY-2 tuvo una duración de 3 meses.

Adicionalmente, se dispone de los datos del ensayo clínico de fase III PG324-CS303 (MERCURY-3, EUDRA-CT number: 2015-001528-41; NCT03284853), aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y 6 meses de duración, el cual evaluó la eficacia hipotensora ocular de latanoprost/netarsudil en comparación con Ganfort® (bimatoprost 0,03%/timolol 0,5%), una combinación a dosis fijas de un análogo de prostaglandinas con un betabloqueante.

Estudios MERCURY-1 y MERCURY-2

Los estudios MERCURY-1 y MERCURY-2 presentaron unos criterios de inclusión, objetivos y variable principal similares.

Los pacientes incluidos en los estudios debían cumplir los siguientes criterios: tener una edad ≥ 18 años, diagnóstico de GPAA o HTO en ambos ojos (se aceptó también GPAA en un ojo e HTO en el otro) y presentar una PIO sin medicación (tras periodo de lavado) >20 mmHg y <36 mmHg en ambos ojos a las 8:00 h, en dos visitas con una separación de entre 2 y 7 días entre ellas. En la segunda visita, los pacientes debían presentar una PIO >17 mmHg y <36 mmHg en ambos ojos a las 10:00 h y las 16:00 h. Ambos ojos debían cumplir todos los requisitos en ambas visitas y en todos los puntos temporales. Además, los pacientes debían presentar una agudeza visual mejor corregida (AVMC) medida por el test ETDRS (del inglés: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) de $+1,0$ o mejor en escala logMAR (equivalente a una agudeza visual en escala Snellen de 20/200 o mejor en cada ojo).

Fueron criterios de exclusión, entre otros:

- Enfermedad ocular clínicamente significativa que pueda interferir con la interpretación de las variables de eficacia o seguridad (como edema corneal, uveítis o queratoconjuntivitis seca grave), incluyendo a pacientes con daño tan grave debido al glaucoma que no se considere adecuado realizar un lavado de la medicación hipotensora previa.
- Glaucoma con componente de pseudoexfoliación o dispersión pigmentaria, historial de glaucoma de ángulo cerrado o ángulo iridocorneal estrecho. No se consideró aceptable la intervención previa de iridotomía periférica con láser.
- PIO ≥ 36 mmHg (sin medicación) en cualquier ojo o uso de más de 2 fármacos hipotensores oculares en los 30 días previos al cribado (para este criterio, las combinaciones de dosis fijas se consideraron como un único medicamento).
- Contraindicación o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos estudiados.
- Trauma ocular en cualquier ojo en los 6 meses previos a la selección, cirugía ocular o tratamiento con láser no refractivo en los tres meses previos.
- Infección o inflamación ocular reciente o actual en cualquiera de los ojos.
- Cirugía intraocular previa para el glaucoma o cirugía refractiva en cualquiera de los ojos.
- Utilización de medicación ocular de cualquier tipo en cualquier ojo en los 30 días previos al cribado, con la excepción de fármacos hipotensivos oculares (que requieren un periodo de lavado específico), toallitas para lim-

pieza de párpados, gotas lubricantes o gotas para el tratamiento de la alergia que no contengan corticosteroides o vasoconstrictores.

- Grosor central de la córnea medio mayor a 620 μm en cualquier ojo.
- Mujeres en edad reproductiva que estén embarazadas, en periodo de lactancia, planeando un embarazo o que no estén utilizando un método anticonceptivo médicamente aceptable.

La variable principal de eficacia fue la comparación de la solución latanoprost/netarsudil con cada uno de sus principios activos por separado (latanoprost 0,005% y netarsudil 0,02%) para la media de mínimos cuadrados de la PIO en cada uno de los 9 momentos establecidos: a las 8:00, 10:00 y 16:00 horas en las visitas de la semana 2, la semana 6 y el mes 3, en la población analizada por ITT (*intention to treat*), definida como los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento. El análisis de la variable principal utilizó la imputación múltiple de datos para las medidas faltantes, mediante el modelo *Monte Carlo Markov Chain* (MCMC).

Como variables secundarias se incluyeron la PIO media en cada punto temporal y cada visita post-tratamiento; el cambio medio (y el cambio medio porcentual) en la PIO diurna desde el nivel basal en cada punto temporal y cada visita post-tratamiento; y la proporción de pacientes que alcanzaron niveles pre-especificados de PIO media, cambio medio de la PIO y cambio porcentual medio de la PIO en cada visita post-tratamiento.

El estudio MERCURY-1 incluyó un total de 718 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 para recibir latanoprost 0,005% junto con netarsudil 0,02% (n=238), netarsudil 0,02% (n=244) o latanoprost 0,005% (n=236). Las características demográficas fueron similares entre los tres brazos de tratamiento, aunque el tiempo medio desde el diagnóstico fue superior en el brazo latanoprost/netarsudil (403 semanas vs. 335 y 336 en los brazos netarsudil y latanoprost, respectivamente). La PIO media durante el cribado fue de 19,5; 19,5 y 19,3 mmHg en los brazos latanoprost/netarsudil, netarsudil y latanoprost, respectivamente. La PIO media en el día 1, antes del tratamiento, fue de 23,7; 23,6 y 23,5 mmHg, respectivamente (5).

En el estudio MERCURY-2 se incluyeron un total de 750 pacientes que fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 para recibir latanoprost 0,005% junto con netarsudil 0,02% (n=245), netarsudil 0,02% (n=255) o latanoprost 0,005% (n=250). Las características demográficas fueron similares en los tres brazos de tratamiento. La PIO media durante el cribado fue de 19,7; 20,5 y 19,7 mmHg en los brazos latanoprost/netarsudil, netarsudil y latanoprost, respectivamente, y la PIO media en el día 1, antes del tratamiento, fue de 23,5; 23,6 y 23,5 mmHg, respectivamente (5).

La media de edad de los pacientes incluidos en los dos estudios fue de 64,6 años (DE=11,2), en ambos estudios se incluyeron más mujeres que hombres (56,5% y 59,9% de mujeres en los estudios MERCURY-1 y MERCURY-2, respectivamente), la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (67,7% y 65,2%), mayores de 65 años (56,7% y 54,8%) y con el iris de color marrón/negro (60,2% y 70,8%). La mayoría de los pacientes presentaban diagnóstico de GPAA (75,3% y 70,7%). Aproximadamente 3/4 de los pacientes del estudio MERCURY-1 y 2/3 de los pacientes del estudio MERCURY-2 habían recibido tratamiento ocular hipotensivo previo. Entre el 9,7% y el 13% habían recibido previamente terapia de combinación y aproximadamente la mitad habían recibido terapia con análogos de prostaglandinas. En conjunto, aproximadamente el 30% de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento previo. Los antecedentes médicos y oftalmológicos y el perfil de medicación concomitante de los sujetos fueron similares a los observados habitualmente en otros estudios de GPAA e HTO. En ambos estudios, la PIO media ajustada por el valor basal fue inferior para la combinación latanoprost/netarsudil que para cada uno de los componentes por separado en los nueve puntos temporales (figuras 1 y tablas 1 y 2 del anexo). En el estudio MERCURY-1, la diferencia en la PIO media entre la combinación y netarsudil en monoterapia fue de entre -1,8 y -3,0 mmHg y la diferencia entre la combinación y latanoprost en monoterapia fue de entre -1,3 y -2,6 mmHg, con valores de p inferiores a 0,0001 para todos los puntos temporales. Los resultados del estudio MERCURY-2 fueron muy similares, siendo la diferencia de la PIO media entre la

combinación y netarsudil en monoterapia de entre -2,2 y -3,3 mmHg y la diferencia entre la combinación y latanoprost en monoterapia de entre -1,5 y -2,4 mmHg, con valores de p inferiores a 0,0001 para todos los puntos temporales.

Para determinar la robustez de los datos obtenidos, los análisis primarios de eficacia fueron repetidos utilizando diferentes métodos de imputación de datos faltantes en la población ITT y en la población *per protocol* (PP). Se analizaron los datos observados, y se también utilizaron los métodos de imputación de datos faltantes *last observation carried forward* (LOCF), el cual imputa el último valor medido en los participantes para el dato faltante, y el *baseline observation carried forward* (BOCF), el cual imputa el valor de la medición inicial de los participantes para el dato faltante. La combinación netarsudil/latanoprost fue superior a los componentes por separado de forma estadísticamente significativa en el análisis de solo los datos observados y por el método LOCF, pero no se alcanzó la significación estadística cuando se utilizó el método BOCF.

En relación a las variables secundarias, en el estudio MERCURY-1 la combinación latanoprost/netarsudil consiguió reducir la PIO media diurna hasta valores de entre 15,1 y 15,7 mmHg en las mediciones de los días 15, 43 y 90, siendo las diferencias de entre -2,4 y -2,8 mmHg respecto netarsudil en monoterapia y de entre -1,4 y -2,4 mmHg en comparación con latanoprost en monoterapia. Estos resultados fueron consistentes en el estudio MERCURY-2, en el cual la combinación demostró reducir la PIO media diurna hasta valores de entre 15,6 y 15,9 mmHg, siendo la diferencia de -2,7 mmHg en las tres mediciones respecto netarsudil y de entre -2,1 y -1,6 mmHg en comparación con latanoprost. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) para las tres mediciones respecto a los comparadores.

La reducción media en la PIO absoluta (y porcentual) al día 90 respecto al valor basal fue de -8,0 y -7,6 mmHg (-34,8% y -33,2%) en el grupo de la combinación en los estudios MERCURY 1 y 2, respectivamente, en comparación con la reducción de -5,5 y -5,0 mmHg (-23,6% y -21,6%) con netarsudil y de -6,5 y -6,0 mmHg (-26,7% y -25,3%) con latanoprost. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis post-hoc, utilizando los resultados combinados de ambos ensayos clínicos, para evaluar el efecto de la combinación en comparación con los componentes por separado en distintos subgrupos:

- Pacientes tratados previamente con terapia de combinación con un análogo de prostaglandinas: latanoprost/netarsudil ($n=43$) logró mayores reducciones de la PIO que latanoprost ($n=39$), con diferencias de entre -0,8 y -3,9 mmHg, alcanzando la significación estadística en 7 de 9 puntos temporales. En comparación con netarsudil en monoterapia ($n=55$), la combinación logró mayores reducciones de la PIO con diferencias de entre -1,9 y -4,4 mmHg, que fueron estadísticamente significativas en todos los puntos temporales. No obstante, los resultados de los test estadísticos son en general difíciles de interpretar debido al reducido tamaño de la muestra en este subgrupo.
- Pacientes previamente tratados con un análogo de prostaglandinas en monoterapia y PIO basal ≥ 19 mmHg: la combinación latanoprost/netarsudil demostró superioridad a sus componentes individuales en todos los puntos temporales.
- Pacientes tratados previamente con un análogo de prostaglandinas en monoterapia y PIO basal ≥ 22 mmHg: la combinación ($n=34$) demostró superioridad a netarsudil ($n=39$) con significación estadística en los 9 puntos temporales. La combinación también logró mayores reducciones de la PIO en comparación con latanoprost en monoterapia, con reducciones de entre -0,1 y -1,9 mmHg, pero solo alcanzó la significación estadística en 1 de 9 puntos temporales. Los resultados son de difícil interpretación debido al reducido tamaño de la muestra.
- Pacientes con HTO de alto riesgo y PIO basal > 24 mmHg ($n = 178$): latanoprost/netarsudil demostró superioridad a netarsudil en los 9 puntos temporales, con diferencias en la PIO media de entre -2,2 y -4,1 mmHg. Latanoprost/netarsudil demostró superioridad a latanoprost en 8 de los 9 puntos temporales, con diferencias en la PIO de entre -1,2 y -2,7 mmHg.

- **Pacientes con HTO de alto riesgo y PIO basal >26 mmHg (n = 100):** la combinación latanoprost/netarsudil demostró superioridad en los 9 puntos temporales en comparación con netarsudil (diferencias de entre -2,3 y -5,4 mmHg) y en 8 de 9 puntos temporales en comparación con latanoprost (diferencias de entre -1,6 y -3,5 mmHg).

En el análisis conjunto de los dos estudios, alcanzaron reducciones de la PIO ≥ 8 mmHg con respecto al valor basal el 39,5% de los pacientes tratados con latanoprost/netarsudil frente al 18,2% de los pacientes tratados con netarsudil y el 18% de los pacientes tratados con latanoprost. La reducción en la PIO fue $\geq 30\%$ en el 48,8% de los pacientes tratados con latanoprost/netarsudil frente al 20% y el 23,1% de los pacientes tratados con netarsudil y latanoprost, respectivamente. Casi el 56% de los pacientes tratados con latanoprost/netarsudil lograron una PIO diana ≤ 17 mmHg, en comparación con el 25,5% y el 30,8% de los pacientes tratados con netarsudil y latanoprost en monoterapia, respectivamente.

Estudio MERCURY-3

En el estudio MERCURY-3 (10, 11, 12), los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los descritos para los estudios MERCURY-1 y MERCURY-2, con la particularidad de que sólo se incluyeron pacientes insuficientemente controlados o que necesitasen terapia de combinación (según el criterio de los investigadores), con PIO con medicación ≥ 17 mmHg en al menos un ojo y < 28 mmHg en ambos ojos. Se excluyeron específicamente los pacientes naïve y aquellos previamente tratados con bimatoprost/timolol que presentasen respuesta insuficiente.

Se incluyeron un total de 430 pacientes con presión intraocular elevada, que fueron asignados aleatoriamente, en proporción 1:1, para recibir una gota al día, en ambos ojos, de latanoprost/netarsudil (n=218) o de bimatoprost/timolol (n=212).

En general, las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento, aunque la proporción de mujeres fue superior en el brazo latanoprost/netarsudil (60,1%) que en el brazo bimatoprost/timolol (43,4%). Del total de pacientes, el 65,1% fue mayor de 65 años.

El resultado principal de eficacia fue la comparación de latanoprost/netarsudil con bimatoprost/timolol en cuanto a la PIO media en momentos pre-especificados de la semana 2, la semana 6 y el mes 3, en la población ITT. La PIO media se situó entre 15,4 y 15,6 mmHg en los diferentes puntos temporales en el brazo de latanoprost/netarsudil, y entre 15,2 y 15,6 mmHg en el brazo de bimatoprost/timolol. Este análisis demostró la no inferioridad clínica de netarsudil/latanoprost frente a bimatoprost/timolol con el límite superior del IC95% de la diferencia entre ambos tratamientos siendo $\leq 1,5$ mmHg en los 9 puntos temporales y $\leq 1,0$ mmHg en la mayoría (6 de 9 puntos temporales). En la población PP, la no inferioridad (diferencia $\leq 1,5$ mmHg) se demostró en 8 de los 9 momentos establecidos. En general, hubo una reducción media de la PIO similar a lo largo del día en ambos grupos de tratamiento, de aproximadamente 9,5 mmHg.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En general, el diseño de los estudios es adecuado y en línea con las guías europeas para el desarrollo de combinaciones de dosis fijas. La comparación con los componentes de la combinación en monoterapia es adecuada. La reducción de la PIO es un biomarcador válido para estudios en glaucoma, ya que existe evidencia de que la reducción de la PIO se asocia a un retraso en la progresión del GPAA y en la progresión de la HTO a GPAA.

Un 25% de los pacientes del estudio MERCURY-1 y un 35% de los pacientes del estudio MERCURY-2 no tenían un historial de medicación previa para la HTO o el glaucoma, lo que puede indicar que eran pacientes de diagnóstico reciente. Esto no es representativo de la población objeto de la indicación. Para abordar este problema, la EMA recomendó al solicitante realizar una serie de análisis post-hoc para proporcionar mayor evidencia de eficacia en la población previamente tratada.

Con respecto al tratamiento de los datos perdidos, los análisis de sensibilidad en el estudio MERCURY-2 mostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los puntos temporales a favor de la combinación; sin embargo, en el estudio MERCURY-1, no se alcanzó la significación estadística al utilizar el método de imputación BOCF. Esto puede ser debido a diferencias en las tasas de interrupción del tratamiento entre ambos estudios: en el estudio MERCURY-1, las tasas de interrupción del tratamiento fueron superiores en el brazo latanoprost/netarsudil (15,5%) y en el brazo netarsudil (15,6%) que en el brazo latanoprost (5,5%) mientras que en el estudio MERCURY-2, esta diferencia no fue tan marcada (8,8% en latanoprost/netarsudil; 10,6% en netarsudil y 5,6% en latanoprost). Esta mayor tasa de interrupción del tratamiento en el brazo latanoprost/netarsudil en el estudio MERCURY-1 puede haber exagerado los beneficios de la combinación al utilizar los métodos de imputación MCMC y LOCF, e infravalorarlos al utilizar el método BOCF. En respuesta a una petición por parte de los evaluadores, se llevaron a cabo más análisis de sensibilidad que demostraron que la variable principal de eficacia continuaba cumpliendo con los criterios de éxito en la población ITT en los nueve puntos temporales para ambos estudios (5).

No se ha establecido la eficacia y seguridad de latanoprost/netarsudil en pacientes con afectación del epitelio corneal o enfermedades oculares coexistentes, como pseudoexfoliación y síndrome de dispersión de pigmento (11).

Seguridad

Los datos de seguridad de latanoprost/netarsudil proceden de los dos ensayos clínicos de fase III previamente descritos (MERCURY-1 y MERCURY-2) y de un ensayo de fase II (PG324-CS201) (5). En total, la población de seguridad consta de 1765 sujetos, de los cuales, 73 han sido expuestos a latanoprost/netarsudil 0,01% y 555 han sido expuestos a latanoprost/netarsudil 0,02% (dosis correspondiente a la indicación aprobada).

En la población conjunta de estos tres ensayos, un total de 1195 (81,4%) de los participantes completaron el estudio sin interrupciones y 273 pacientes (18,6%) interrumpieron el estudio. La tasa de discontinuación fue diferente entre los estudios MERCURY-1 y MERCURY-2, siendo mayores las diferencias entre los grupos en el primer estudio (15,6% con la combinación, 15,6% con netarsudil y 5,5% con latanoprost) que en el segundo (8,8% con la combinación, 10,6% con netarsudil y 5,6% con latanoprost). El motivo más frecuente de interrupción del estudio fue por efectos adversos (EA) (9,6%). Globalmente, la proporción de pacientes que interrumpieron el estudio debido a EA fue superior en los grupos latanoprost/netarsudil (13,5%) y netarsudil (13,5%) que en el grupo latanoprost (1,8%).

En el estudio de fase II, se reportaron en total 79 EA en 47 pacientes (64,4%) tratados con latanoprost/netarsudil 0,01%; 101 EA en 55 pacientes (75,3%) tratados con latanoprost/netarsudil 0,02%; 107 EA en 60 pacientes (76,9%) tratados con netarsudil y 42 EA en 24 pacientes (32,9%) tratados con latanoprost. La mayoría de los EA fueron oculares y se consideraron relacionados con el tratamiento. Todos ellos fueron de gravedad leve-moderada; no se reportó ningún EA grave en los grupos latanoprost/netarsudil o netarsudil en monoterapia, aunque sí se reportaron 5 EA graves en 3 pacientes del grupo latanoprost. Todos ellos fueron no oculares salvo un caso de úlcera corneal. No se reportó ningún fallecimiento durante el ensayo de fase II. El EA ocular más frecuente fue la hiperemia conjuntival (41,1%, 39,7%, 39,7% y 13,7% en los grupos latanoprost/netarsudil 0,01%, latanoprost/netarsudil 0,02%, netarsudil 0,02% y latanoprost 0,005%, respectivamente). La incidencia de EA no oculares fue baja en todos los grupos de tratamiento; ningún EA no ocular superó la tasa del 4% en ninguno de los grupos de tratamiento.

En la población conjunta de los dos ensayos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron al menos un EA (ocular o no ocular) fue superior en los brazos latanoprost/netarsudil (76,3%) y netarsudil (70,5%) que en el brazo latanoprost (48,6%). Lo mismo ocurrió con la proporción de pacientes con al menos un EA ocular (74,1%, 67,9% y 40,2%) y con la proporción de pacientes con EA relacionados con el tratamiento (67,6%, 60,8% y 32,4%). La mayor parte de los EA reportados fueron leves. La proporción de pacientes que presentaron EA graves fue del 1,5%, 3,2% y 3,1% en los grupos netarsudil/latanoprost, netarsudil y latanoprost, respectivamente, aunque ninguno se relacionó con el tratamiento. Los EA oculares que se reportaron con mayor frecuencia en el grupo latanoprost/netarsudil fueron:

hiperemia conjuntival (58,7%, 47,0% y 22,1% en los grupos latanoprost/netarsudil, netarsudil y latanoprost, respectivamente), dolor en el lugar de instilación (20,1%, 16,7% y 6,8%), cornea verticillata (15,4%, 11,6% y 0), hemorragia conjuntival (10,8%, 14,5% y 1,0%), prurito ocular (7,7%, 4,6% y 1,0%), reducción de la agudeza visual (5,2%, 4,2% y 1,8%), aumento del lagrimeo (5,2%, 5,6% y 0,2%) y molestia en el lugar de instilación (5,2%, 4,6% y 1,0%).

La incidencia de EA no oculares fue baja en todos los grupos de tratamiento. Los EA no oculares relacionados con el tratamiento fueron mínimos; el único reportado en $\geq 1\%$ de los pacientes de algún grupo fue la dermatitis de contacto, reportada en 5 pacientes del grupo latanoprost/netarsudil (1,0%).

La hiperemia conjuntival se reportó en tasas más elevadas en pacientes de raza blanca (66,8%, 53,9% y 26,2% en los grupos latanoprost/netarsudil, netarsudil y latanoprost, respectivamente) que en pacientes de otras razas (42,5%, 33,1% y 14,4%, respectivamente). Lo mismo ocurrió con la incidencia de hemorragia conjuntival (11,8%, 16,9% y 1,2%, respectivamente, en pacientes de raza blanca vs. 8,8%, 9,6% y 0,6%, respectivamente, en pacientes de otras razas). No se identificaron diferencias en la incidencia de hiperemia o hemorragias conjuntivales en otros subgrupos demográficos. La córnea verticillata se reportó solamente en los grupos latanoprost/netarsudil y netarsudil y ocurrió más frecuentemente en pacientes ≥ 65 años, de género masculino y de raza blanca. Se llevó a cabo un análisis estadístico post-hoc, con los datos de los tres estudios, para evaluar si había EA más frecuentes en determinados grupos de edad, sin que se encontrasen diferencias importantes entre los grupos de pacientes < 65 , 65-74, 75-85 y ≥ 85 años (5).

Se reportaron un total de 47 EA graves en 38 pacientes de los estudios de fase III ($n = 1.468$). Todos ellos fueron no oculares, con la excepción de un caso de desprendimiento de retina en el grupo latanoprost. Ninguno de los EA graves reportados se consideró relacionado con el tratamiento. En los estudios de fase III, se reportaron 2 fallecimientos en el grupo netarsudil (enfermedad cardíaca y paro cardíaco), ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento.

Aunque se reportaron algunos cambios en los valores individuales y medios de algunos parámetros hematológicos y en los test de bioquímica clínica, estos fueron de relevancia clínica limitada, ocurrieron en todos los grupos de tratamiento y no se relacionaron con el tratamiento.

En general, los cambios en agudeza visual desde el valor basal, medidos con la prueba ETDRS, fueron pequeños, sin relevancia clínica y similares entre los grupos de tratamiento. Se detectaron reducciones de la agudeza visual $\geq 0,3$ logMAR (es decir, ≥ 3 líneas de la prueba ETDRS) en el ojo de estudio de 5 pacientes del ensayo de fase II: 3 del grupo latanoprost/netarsudil 0,01%, 1 del grupo latanoprost/netarsudil 0,02% y otro del grupo netarsudil. En todos los casos, la reducción de la agudeza visual fue transitoria y no conllevó la interrupción del estudio. En la población conjunta de los dos ensayos de fase III, un total de 32 pacientes experimentaron una pérdida ≥ 3 líneas ETDRS: 13 (2,7%) en el brazo latanoprost/netarsudil, 15 (3,0%) en el brazo netarsudil y 4 (0,8%) en el brazo latanoprost. La pérdida de agudeza visual fue predominantemente leve, transitoria y no resultó en la interrupción del tratamiento. La presencia de córnea verticillata no afectó a los resultados de agudeza visual.

En el estudio MERCURY-3 ($n = 430$), la proporción de pacientes con EA fue superior en el brazo latanoprost/netarsudil (53,7%) que en el brazo bimatoprost/timolol (25,0%). Los EA oculares fueron similares a los descritos para el resto de estudios, siendo los más frecuentes: hiperemia conjuntival (33,0% vs. 10,9%), cornea verticillata (11,0% vs. 0), hemorragia conjuntival (8,3% vs. 2,4%), prurito ocular (7,8% vs. 1,9%), queratitis punteada (5,5% vs. 2,4%) y conjuntivitis alérgica (5,5% vs. 0,5%) en los brazos latanoprost/netarsudil y bimatoprost/timolol, respectivamente. La proporción de EA graves fue similar entre ambos grupos (3,2% vs. 3,3%). La tasa de discontinuación del tratamiento debido a un evento adverso fue del 11,2%. Hubo más sujetos en el grupo de tratamiento con latanoprost/netarsudil que abandonaron por un acontecimiento adverso (20,2%) en comparación con el grupo con bimatoprost/timolol (1,9%). La mayor parte de los EA que provocaron el abandono fueron oculares. Los EA oculares más frecuentes ($\geq 5\%$) que llevaron a la interrupción del

tratamiento en el grupo latanoprost/netarsudil fueron hiperemia conjuntival (n=14), conjuntivitis alérgica (n=9), córnea verticillata (n=5), alergia ocular (n=4), sensación de cuerpo extraño en el ojo (n=3) y edema conjuntival (n=3) (10).

Valoración del beneficio clínico

Las diferencias en la reducción de la PIO entre la terapia de combinación en comparación con latanoprost o netarsudil en monoterapia fueron de al menos 1 mmHg en todos los puntos temporales evaluados y en ambos estudios. Esta diferencia se considera clínicamente relevante. Cada reducción de 1 mmHg en la PIO se ha asociado con una reducción del riesgo de progresión del GPAA en un 10% aproximadamente (14).

Discusión

En la actualidad, el tratamiento del GPAA y la HTO está dirigido a reducir la PIO con el fin de preservar la función visual. El tratamiento de primera línea es normalmente la terapia farmacológica tópica, con análogos de prostaglandinas o con betabloqueantes, en caso de que los primeros no puedan ser utilizados. A menudo los pacientes requieren más de un fármaco para alcanzar la PIO objetivo. En estos casos, se recomienda la utilización de combinaciones de fármacos con distintos mecanismos de acción, siendo preferible la utilización de combinaciones de dosis fijas con el fin de reducir la exposición a los conservantes (3,4).

En España hay disponibles varias combinaciones a dosis fijas. La mayoría de ellas combina timolol con un análogo de prostaglandinas (travoprost, latanoprost, bimatoprost o tafluprost), un inhibidor de la anhidrasa carbónica II (brinzolamida o dorzolamida) o un agonista alfa adrenérgico (brimonidina). A fecha de redacción de este informe, sólo hay disponibles dos combinaciones a dosis fijas que no contienen timolol: brimonidina/brinzolamida y latanoprost/netarsudil. En la tabla 1 del anexo se muestran las principales características de estas alternativas.

Los agentes betabloqueantes oculares como el timolol pueden asociarse con efectos adversos sistémicos y están contraindicados en pacientes con enfermedad respiratoria reactiva, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave; así como en pacientes con enfermedades cardiovasculares como bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta y shock cardiogénico (15). Por su parte, la combinación de brinzolamida/brimonidina está contraindicada en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o pacientes tratados con antidepresivos que afecten a la transmisión noradrenérgica (como los antidepresivos tricíclicos y la mianserina), así como en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes con acidosis hiperclorémica (16). En contraste, la combinación de latanoprost/netarsudil solo está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes (11).

La combinación latanoprost/netarsudil ha demostrado superioridad, en términos de reducción de la PIO, en comparación con cada uno de sus componentes en monoterapia en dos ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y de 3 a 12 meses de duración. Adicionalmente, el ensayo MERCURY-3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y de 6 meses de duración, demostró la no inferioridad clínica de latanoprost/netarsudil con respecto a bimatoprost/timolol.

En cuanto al perfil de seguridad, el número de EA reportados para latanoprost/netarsudil fue muy similar al reportado para netarsudil en monoterapia y significativamente superior al reportado para latanoprost en monoterapia. No se ha observado un impacto aditivo sobre los EA de la combinación en comparación con netarsudil en monoterapia. En comparación con los pacientes tratados con bimatoprost/timolol, los pacientes del brazo latanoprost/netarsudil presentaron mayor frecuencia de EA, aunque la proporción de pacientes que presentaron EA graves fue similar en ambos brazos. No se han reportado EA graves relacionados con el tratamiento con latanoprost/netarsudil. Sin embargo, la tasa de interrupción del tratamiento debido a EA fue superior en el brazo latanoprost/netarsudil que en el

brazo bimatoprost/timolol, lo que evidencia una menor adherencia al tratamiento debido a EA (5). No se ha establecido la eficacia y seguridad de latanoprost/netarsudil en pacientes con afectación del epitelio corneal o enfermedades oculares coexistentes, como pseudoexfoliación y síndrome de dispersión de pigmento (11).

No existen comparaciones directas entre latanoprost/netarsudil y cualquier otra de las combinaciones a dosis fijas que contienen timolol; sin embargo, en un metaanálisis que comparó los efectos de distintas combinaciones a dosis fijas que contenían timolol, se encontró que la combinación bimatoprost/timolol estaba entre las tres más eficaces en términos de reducción de la PIO, junto con travoprost/timolol y latanoprost/timolol (17), por lo que bimatoprost/timolol podría considerarse un buen comparador.

No existen comparaciones directas entre las dos combinaciones libres de timolol existentes (latanoprost/netarsudil y brimonidina/brinzolamida). Tampoco se han localizado comparaciones indirectas o metaanálisis que comparen la eficacia y/o seguridad de la combinación latanoprost/netarsudil con otras combinaciones de antihipertensivos oculares.

En base a los datos expuestos, puede decirse que la combinación latanoprost/netarsudil presenta una eficacia similar a la combinación de bimatoprost/timolol, aunque con mayores tasas de EA oculares y un mayor número de discontinuaciones debidas a EA, sin que se hayan identificado EA graves relacionados con el tratamiento con latanoprost/netarsudil. No existen datos comparativos con combinaciones de timolol junto con inhibidores de la anhidrasa carbónica o agonistas alfa adrenérgicos, así como tampoco con la combinación brimonidina/brinzolamida, por lo que no puede establecerse su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica.

Conclusión

La combinación latanoprost/netarsudil ha demostrado superioridad en términos de reducción de la PIO con respecto a cada uno de sus componentes en monoterapia. Adicionalmente, ha demostrado no inferioridad a la combinación bimatoprost/timolol.

El perfil de seguridad de la combinación latanoprost/netarsudil es similar al encontrado para el tratamiento con netarsudil en monoterapia, con una frecuencia de EA superior a la encontrada en los pacientes tratados con latanoprost en monoterapia. Los pacientes tratados con latanoprost/netarsudil también presentaron una mayor tasa de EA que los pacientes tratados con bimatoprost/timolol (53,7% vs. 25,0%, respectivamente) y una mayor tasa de interrupciones del tratamiento debida a EA (20,2% vs. 1,9%), aunque la incidencia de EA graves fue similar en ambos grupos (3,2% vs. 3,3%). No existen datos comparativos entre latanoprost/netarsudil y brimonidina/brinzolamida, así como tampoco con otras combinaciones disponibles que contienen timolol y un inhibidor de la anhidrasa carbónica o un agonista alfa adrenérgico, por lo que no puede establecerse su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica frente a estas alternativas.

Por último, las combinaciones de antihipertensivos oculares que contienen un betabloqueante presentan contraindicaciones relacionadas con los posibles efectos sistémicos del mismo. La única alternativa que no contiene un betabloqueante: brimonidina/brinzolamida, también presenta contraindicaciones en pacientes con insuficiencia renal grave, acidosis hiperclorémica o pacientes tratados con determinados antidepresivos. En contraposición, la combinación latanoprost/netarsudil solo está contraindicada en pacientes que presenten hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes.

Por tanto, la combinación latanoprost/netarsudil puede considerarse una opción de tratamiento para la reducción de la PIO en pacientes adultos con GPAA o HTO en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produzca una reducción insuficiente de la PIO. La elección entre las distintas combinaciones de fármacos antihipertensivos deberá llevarse a cabo en función de las características individuales de cada paciente, teniendo en consideración tanto las contraindicaciones de cada una de ellas como su perfil de efectos adversos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de las alternativas, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Glaucoma (SEG), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Asociación de Glaucoma para Afectados y Familiares (AGAF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. PIO media (mmHg) por grupo de tratamiento y diferencia entre tratamientos en la PIO media en los estudios MERCURY 1 y 2. Población ITT e imputación múltiple de datos faltantes (MCMC).

| Estudio | MERCURY – 1 | | | MERCURY - 2 | | |
|---------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | Latanoprost/netarsudil (n = 238) | Netarsudil (n = 244) | Latanoprost (n = 236) | Latanoprost/netarsudil (n = 245) | Netarsudil (n = 255) | Latanoprost (n = 250) |
| Basal | | | | | | |
| 8:00 | 24,8 | 24,8 | 24,6 | 24,7 | 24,7 | 24,8 |
| 10:00 | 23,7 | 23,5 | 23,4 | 23,3 | 23,4 | 23,2 |
| 16:00 | 22,6 | 22,6 | 22,4 | 22,4 | 22,8 | 22,6 |
| Día 15 | | | | | | |
| 8:00 | 15.6 (0.21) | 18.6 (0.2) | 17.8 (0.21) | 16.1 (0.2) | 19.4 (0.2) | 18.1 (0.2) |
| 10:00 | 14.8 (0.22) | 17.8 (0.21) | 17.4 (0.22) | 15.3 (0.19) | 17.9 (0.19) | 17.7 (0.19) |
| 16:00 | 14.8 (0.19) | 17.2 (0.19) | 17.2 (0.19) | 15.3 (0.19) | 17.4 (0.18) | 17.1 (0.18) |
| Día 43 | | | | | | |
| 8:00 | 16,0 (0.23) | 19,0 (0.21) | 17,7 (0.23) | 16,4 (0.21) | 19,5 (0.21) | 17,9 (0.21) |
| 10:00 | 15,3 (0.21) | 18,0 (0.2) | 17,1 (0.21) | 15,5 (0.21) | 18,4 (0.2) | 17,4 (0.2) |
| 16:00 | 15,4 (0.21) | 17,5 (0.2) | 17,0 (0.21) | 15,6 (0.2) | 17,9 (0.2) | 17,1 (0.2) |
| Día 90 | | | | | | |
| 8:00 | 16.3 (0.23) | 19,0 (0.22) | 17.6 (0.22) | 16.5 (0.22) | 19.8 (0.22) | 18,0 (0.21) |
| 10:00 | 15.3 (0.26) | 18,0 (0.22) | 16.9 (0.21) | 15.6 (0.21) | 18.3 (0.19) | 17.5 (0.19) |
| 16:00 | 15.5 (0.21) | 17.3 (0.22) | 16.7 (0.2) | 15.6 (0.2) | 18,0 (0.19) | 17.1 (0.19) |

Tabla 2. Diferencia entre tratamientos en la PIO media por momento temporal.

| Estudio | MERCURY - 1 | | MERCURY - 2 | |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| | Latanoprost/netarsudil (n = 238) | Netarsudil (n = 244) | Latanoprost (n = 236) | Latanoprost/netarsudil (n = 245) |
| PIO media (mmHg), DE | | | | |
| Día 15 – 8:00h | -3,0 (-2,4; -3,6) | -2,2 (-1,7; -2,8) | -3,3 (-2,8; -3,9) | -2,0 (-1,5; -2,6) |
| Día 15 – 10:00h | -3,0 (-2,4; -3,6) | -2,6 (-2,0; -3,2) | -2,6 (-2,1; -3,2) | -2,4 (-1,9; -2,9) |
| Día 15 – 16:00h | -2,4 (-1,9; -2,9) | -2,4 (-1,8; -2,9) | -2,2 (-1,7; -2,7) | -1,8 (-1,3; -2,3) |
| Día 43 – 8:00h | -3,0 (-2,4; -3,7) | -1,7 (-1,1; -2,4) | -3,1 (-2,5; -3,7) | -1,5 (-0,9; -2,1) |
| Día 43 – 10:00h | -2,7 (-2,1; -3,3) | -1,8 (-1,2; -2,4) | -2,6 (-2,3; -3,4) | -1,9 (-1,3; -2,4) |
| Día 43 – 16:00h | -2,1 (-1,5; -2,7) | -1,6 (-1,0; -2,2) | -2,3 (-1,7; -2,8) | -1,5 (-1,0; -2,1) |
| Día 90 – 8:00h | -2,7 (-2,0; -3,3) | -1,3 (-0,7; -1,9) | -3,3 (-2,7; -3,9) | -1,5 (-0,9; -2,1) |
| Día 90 – 10:00h | -2,7 (-2,0; -3,4) | -1,6 (-1,0; -2,3) | -2,7 (-2,1; -3,3) | -2,0 (-1,4; -2,5) |
| Día 90 – 16:00h | -1,8 (-1,2; -2,4) | -1,3 (-0,7; -1,9) | -2,2 (-1,7; -2,8) | -1,5 (-0,9; -2,1) |

*Valor p < 0,0001 para todos los puntos temporales en ambos estudios.

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

| Nombre | Latanoprost/netarsudil | Brimonidina/brinzolamida | Bimatoprost/timolol ¹ | Brinzolamida/timolol ² | Brimonidina/timolol |
|---------------------------------------|---|--|---|--|--|
| Presentación | Colirio en solución (latanoprost 50 µg/ml y netarsudil 200 µg/ml). | Colirio en suspensión (brinzolamida 10 mg/ml y brimonidina 1,3 mg/ml). | Colirio en solución (bimatoprost 0,3 mg/ml y timolol 5 mg/ml). | Colirio en suspensión (brinzolamida 10 mg/ml y timolol 5 mg/ml). | Colirio en solución (brimonidina 1,3 mg/ml y timolol 5 mg/ml). |
| Posología | Una gota en cada ojo afectado una vez al día, por la noche. | Una gota en cada ojo afectado dos veces al día. | Una gota en cada ojo afectado una vez al día. | Una gota en cada ojo afectado dos veces al día. | Una gota en cada ojo afectado dos veces al día. |
| Indicación aprobada en FT o no | Reducción de la PIO elevada en pacientes adultos con GPAA primario o HTO en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produce una reducción insuficiente de la PIO. | Reducción de la PIO elevada en pacientes adultos con GPAA o HTO en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO. | Reducción de la PIO en pacientes adultos con GPAA o HTO que no son suficientemente sensibles a betabloqueantes tópicos o a análogos de prostaglandinas. | Reducción de la PIO en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o HTO en los que la monoterapia produce una reducción insuficiente de la PIO. | Reducción de la PIO en pacientes con GPAA crónico o HTO en los que el tratamiento con betabloqueantes tópicos no es suficiente. |
| Efectos adversos | La reacción adversa ocular más frecuente es la hiperemia conjuntival (46%). Otras reacciones adversas oculares notificadas son: dolor en la zona de instilación (14%), córnea <i>verticillata</i> (12%) y prurito en el ojo (7%). | Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperemia ocular y reacciones de tipo alérgico ocular, que ocurrieron en el 6-7% de los pacientes y disgeusia (3%). | La reacción adversa comunicada con más frecuencia fue hiperemia conjuntival (26%). | Las reacciones adversas más frecuentes en ensayos clínicos fueron visión borrosa, irritación ocular y dolor ocular, que ocurrieron aproximadamente del 2% al 7% de los pacientes. | Las reacciones adversas más frecuentes son hiperemia conjuntival (15%) y sensación de ardor en el ojo (11%). |
| Contraindicaciones | -Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. | -Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes. -Hipersensibilidad a las sulfonamidas. -Pacientes tratados con IMAO. -Pacientes tratados con antidepresivos que afectan a la transmisión noradrenérgica. | -Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes. -Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida asma bronquial o antecedentes de esta afección, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. -Bradicardia sinusal, síndrome | -Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes. -Hipersensibilidad a otros betabloqueantes. -Hipersensibilidad a sulfonamidas. -Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo | -Hipersensibilidad a los principios activos o excipientes. -Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluidos asma bronquial o antecedentes de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave. |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|---|
| | | <p>-Pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p>-Pacientes con acidosis hiperclorémica.</p> <p>-Neonatos y niños menores de 2 años de edad.</p> | <p>de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, no controlado con marcapasos. Insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico.</p> | <p>asma bronquial o historial de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.</p> <p>-Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado por marcapasos. Insuficiencia cardiaca evidente, shock cardiogénico.</p> <p>-Rinitis alérgica grave.</p> <p>-Acidosis hiperclorémica.</p> <p>-Insuficiencia renal grave.</p> | <p>-Bradicardia sinusal, síndrome de disfunción sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca manifiesta, shock cardiogénico.</p> <p>-Uso en neonatos y niños menores de 2 años.</p> <p>-Pacientes en tratamiento con IMAO.</p> <p>-Pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan a la transmisión noradrenérgica.</p> |
|--|--|---|--|---|---|

1. Se incluye la combinación bimatoprost/timolol en representación de las diferentes combinaciones que incluyen un análogo de prostaglandinas y un betabloqueante.

2. Se incluye la combinación brinzolamida/timolol en representación de las combinaciones que incluyen un inhibidor de la anhidrasa carbónica y un betabloqueante.

PIO = Presión intraocular.

GPAA = Glaucoma primario de ángulo abierto.

HTO = Hipertensión ocular.

IMAO = Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Referencias

1. Clement Freiberg J, von Sreckelsen A, Kolko M, Azuara-Blanco A, Virgili G. Rho kinase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;6(6):CD013817.
2. Burr J, Azuara-Blanco A, Avenell A, Tuulonen A. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD004399.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
4. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Guía de práctica clínica sobre el glaucoma de ángulo abierto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB); 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AQuAS.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Roclanda (latanoprost/netarsudil). EMA/CHMP/637805/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roclanda-epar-public-assessment-report_en.pdf
6. Asrani S, Bacharach J, Holland E, McKee H, Sheng H, Lewis RA, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther.* 2020 Apr;37(4):1620-1631.
7. Walters TR, Ahmed IIK, Lewis RA, Usner DW, Lopez J, Kopczynski CC, et al. Once-Daily Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure in the Randomized Phase 3 MERCURY-2 Study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2019 Sep-Oct;2(5):280-289.
8. Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02558400?term=NCT02558400&rank=1>.
9. Double-masked Study of PG324 Ophthalmic Solution in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02674854?term=NCT02674854&rank=1>.
10. 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023 Aug 24.
11. Ficha técnica de Roclanda® (latanoprost/netarsudil). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roclanda-epar-product-information_es.pdf
12. A Prospective, Double-masked, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, 6-month Study Assessing the Safety and Ocular Hypotensive Efficacy of PG324 Ophthalmic Solution Compared to GANFORT® (Bimatoprost 0.03% / Timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in Subjects With Elevated Intraocular Pressure (MERCURY 3). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03284853?term=NCT03284853&draw=2&rank=1>
13. EU Clinical Trials Register. A prospective, double-masked, randomized, multicenter, active-controlled, parallel-group, 6-month study assessing the safety and ocular hypotensive efficacy of PG324 Ophthalmic Solution compared to GANFORT® (bimatoprost 0.03%/timolol 0.5%) Ophthalmic Solution in subjects with elevated intraocular pressure (MERCURY 3). Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001528-41/results>
14. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-1279.
15. Ficha técnica de Ganfort® (bimatoprost/timolol). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ganfort-epar-product-information_es.pdf
16. Ficha técnica de Simbrinza® (brinzolamida/brimonidina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simbrinza-epar-product-information_es.pdf
17. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45079.