

Latanoprost/netarsudil en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular

▼ROCLANDA®

(Santen Pharmaceutical)

Eduardo Ramírez Vaca

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: eduardoramirez@redfarma.org

<https://doi.org/10.63105/PAM4>

Resumen

Netarsudil (NET) es un nuevo fármaco antiglaucomatoso que actúa inhibiendo la Rho cinasa: mediante esa inhibición facilita el drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular y contribuye a reducir la presión intraocular. En combinación con latanoprost (LAT), un análogo de la prostaglandina F2α que disminuye la resistencia al flujo del humor acuoso por la vía uveoescleral, el medicamento ha sido autorizado como solución oftálmica (colirio) para la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produce una reducción insuficiente de la PIO.

La eficacia y la seguridad clínicas de la combinación NET/LAT por vía local en una única administración diaria en cada ojo han sido evaluadas en dos estudios pivotales de fase 3 (MERCURY-1 y MERCURY-2) de similar diseño –aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de grupos paralelos–, controlados con ambos principios activos (LAT 0,005 % y NET 0,02 %) en monoterapia, y que compartieron el mismo objetivo principal, a saber, la determinación de la eficacia de la combinación en términos de la PIO media a lo largo de 9 medidas (3 puntos temporales al día en distintos días). MERCURY-1 tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 718 pacientes, mientras que MERCURY-2 duró 3 meses e incluyó a 750 pacientes. En el primero de ellos, la media de la PIO osciló desde 14,8 mmHg (valor mínimo) a 16,3 mmHg (valor máximo) en el grupo NET/LAT, de 17,2 a 19,0 mmHg para el grupo NET y de 16,7 a 17,8 mmHg para el grupo LAT. Estos resultados fueron consistentes con los del estudio MERCURY-2, en el que la media de PIO osciló desde 15,3 hasta 16,5 mmHg

Ramírez Vaca E. Netarsudil/latanoprost (Roclanda®) en glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. Panorama Actual Med. 2025; 49(480): 55-63. DOI: 10.63105/PAM4

en el grupo NET/LAT, de 17,4 a 19,8 mmHg para el grupo NET y de 17,1 a 18,1 mmHg para el grupo LAT.

Los datos conjuntos de seguridad sugieren que el perfil toxicológico de la combinación NET/LAT es similar al observado para el tratamiento con NET en monoterapia, con una frecuencia de eventos adversos superior a la de los pacientes tratados solo con LAT. La mayoría de las reacciones adversas con la combinación de fármacos son oculares y de severidad leve-moderada, siendo los eventos más frecuentemente reportados: hiperemia conjuntival (59 %), dolor en el lugar de la instilación (20 %), córnea verticilada (15 %) y hemorragia conjuntival (11 %).

Adicionalmente, se dispone de los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos, en el que la combinación NET/LAT demostró la no inferioridad clínica con respecto a bimatoprost/timolol en 430 pacientes y un periodo de 6 meses de tratamiento, con diferencias ≤ 1,0 mmHg en seis de los nueve puntos temporales medidos hasta el mes 3.

Así pues, la combinación a dosis fijas de netarsudil/latanoprost se erige como una alternativa de tratamiento para la reducción de la PIO en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produzca una reducción insuficiente de la PIO. La evidencia disponible apunta a una eficacia no inferior a otras alternativas ampliamente utilizadas en la terapéutica actual, que sirven como comparador adecuado, por lo que el nuevo fármaco (netarsudil) no parece suponer una innovación terapéutica sustancial.

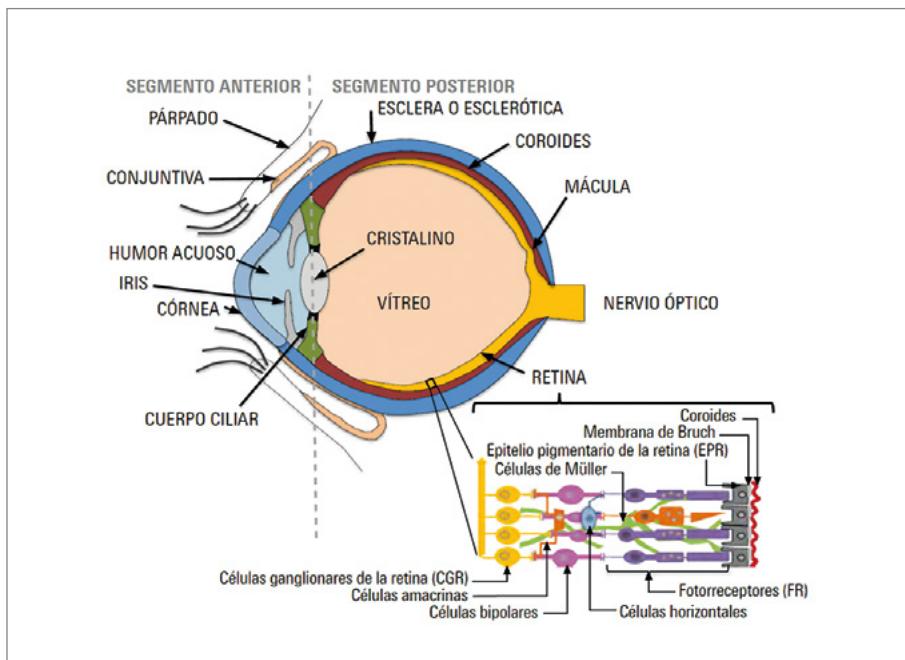
Aspectos fisiopatológicos

El término **glaucoma** designa a un grupo de enfermedades caracterizadas por la existencia de una neuropatía óptica típica asociada a una pérdida de la capacidad visual. Formalmente, se define como una *neuropatía óptica irreversible y progresiva*, ocasionada por la muerte de las células ganglionares de la retina y que está caracterizada por la pérdida de la capa de fibras nerviosas y la alteración del nervio óptico. En cualquier caso, el término glaucoma no designa a una entidad única sino a un grupo de enfermedades cuya característica común es la aparición de neuropatía típica y de cambios en el campo visual. La mitad de ellas implican deficiencias significativas en la visión y un 10 % de estas últimas acaban en ceguera prácticamente completa.

De hecho, el glaucoma es una de las principales causas de ceguera en el mundo occidental, habiéndose estimado que afecta a unos 70 millones de personas a nivel global, o sea, aproximadamente el 1 % de la población mundial (Mahabadi *et al.*, 2024). También se acepta que el glaucoma es la **segunda causa de ceguera** tras las cataratas y la causa **principal de ceguera irreversible** en el mundo (Delgado, 2024). La prevalencia del glaucoma es mayor a partir de los 40 años, siendo la edad el principal factor de riesgo para su desarrollo, si bien se puede presentar a cualquier edad. Además, existen importantes diferencias raciales, ya que el glaucoma es particularmente prevalente en la raza negra; así, la mayor prevalencia de glaucoma de ángulo abierto se encuentra en África.

Tradicionalmente, se ha identificado al glaucoma con un aumento de la presión o **hipertensión intraocular**. Sin embargo, hoy en día se sabe que son dos conceptos distintos y que el glaucoma puede o no estar asociado a un aumento de la presión intraocular (PIO); en realidad, se trata de una causa y de un efecto, que en ambos casos

Figura 1. Estructura del ojo y la retina. Tomada de (Andrés *et al.*, 2021).



no son únicos. Se utiliza el término de hipertensión ocular cuando la PIO es considerada alta pero no ha producido lesión glaucomatosa, aunque se ha estimado que en torno a un tercio de quienes la padecen podrán desarrollar glaucoma con el tiempo.

El rango de normalidad de la PIO se sitúa aproximadamente entre 10 y 20 mmHg y se mantiene así a lo largo de la vida, aunque existen discretas variaciones diurnas y estacionales. En líneas generales se considera que el límite superior de la presión intraocular es de 21 mmHg y, por consiguiente, un valor de 22 mmHg es valorado como representativo de hipertensión intraocular. Pero ese es solo un valor de carácter estadístico, pues no existe un punto de corte absoluto de la PIO a partir del cual se relacione directamente con la aparición de glaucoma: de hecho, hay pacientes con lesiones glaucomatosas con PIO inferior a 21 mmHg, mientras que otros no desarrollan lesiones, al menos a corto plazo, con valores de 30 mmHg.

Conviene recordar que el mantenimiento de la PIO es necesario para la correcta formación de imágenes en la

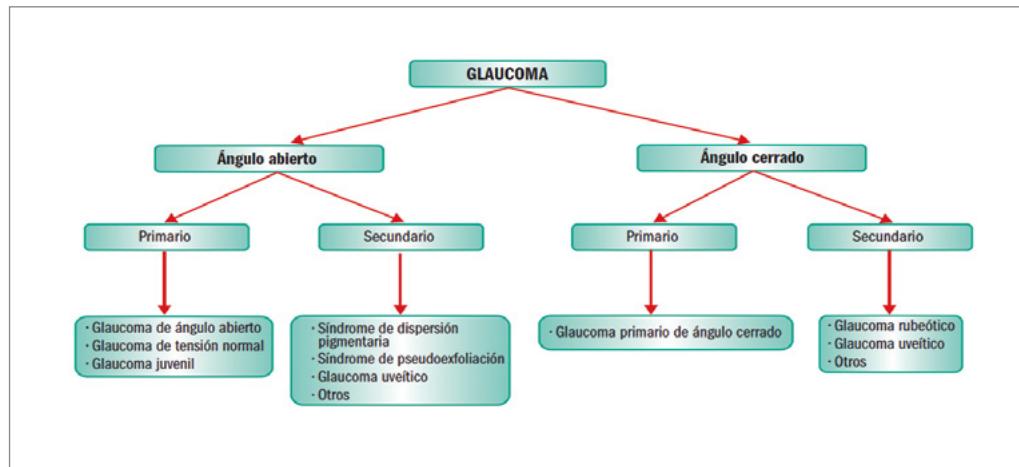
retina, ya que garantiza una curvatura de la superficie de la córnea uniformemente lisa, una distancia constante entre la córnea, el cristalino y la retina, y una alineación uniforme de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario de la retina sobre la *membrana de Bruch*, que queda tirante y sin arrugas (Figura 1). Con base en lo anterior, los principales factores que condicionan la agudeza visual son: i) la velocidad de producción del humor acuoso por el cuerpo ciliar; ii) la resistencia al drenaje del humor acuoso en la malla trabecular; y iii) la presión venosa epiescleral. Generalmente, el aumento de la PIO se debe a un aumento de la resistencia al drenaje en la malla trabecular.

Cualquier variación de la PIO, por encima o por debajo de los límites fisiológicos, puede provocar trastornos en la visión. Su elevación por encima de ciertos valores puede originar la **lesión de las fibras nerviosas**, dando lugar al glaucoma. En este sentido, la hipertensión ocular es la causa más común de glaucoma en los países occidentales (entre un tercio y la mitad de los pacientes glaucomatosos tienen aumentada la PIO en los estadios iniciales).

Grosso modo, la gradación del glaucoma se determina en función de la gravedad de la lesión:

- Grado 1: lesión leve caracterizada por defectos iniciales del campo visual y una excavación mínima.
 - Grado 2: lesión moderada caracterizada por un escotoma arqueado evidente y un adelgazamiento del anillo neurorretiniano.
 - Grado 3: lesión grave caracterizada por una extensa pérdida de campo visual y una excavación acusada.
 - Grado 4: lesión en fase terminal caracterizada por un pequeño campo visual residual y un ribete neurorretiniano mínimo.
- Existen más de 40 tipos de glaucomas¹ que pueden ser clasificados según diferentes criterios:
- Según la **localización** de la causa que impide el correcto drenaje del humor acuoso: glaucomas pretrabeculares (cuando la causa es un obstáculo delante del trabeculum o malla trabecular), glaucomas posttrabeculares (cuando se debe a un aumento de la presión de las venas episclerales), o los más frecuentes, los glaucomas trabeculares (debidos a una resistencia localizada en el mismo trabeculum).
 - Según la **edad** de comienzo: congénito, infantil, juvenil y del adulto.
 - Según el **origen**: glaucoma primario, si no está relacionado con otras patologías conocidas, y glaucoma secundario, si esa relación existe.
 - Según la **amplitud del ángulo** formado por la raíz del iris y la córnea

Figura 2. Tipos de glaucoma según la apariencia del ángulo de la cámara anterior. Tomada de (Fernández, 2020).



(ángulo camerular), que determina la apariencia y el grado de obstrucción del drenaje del humor acuoso, se clasifican en: glaucomas de ángulo cerrado o estrecho, en los que ambas estructuras están en contacto íntimo, y glaucomas de ángulo abierto, en los que no existe tal contacto. Esta última división en dos grandes categorías ha sido y es la más ampliamente empleada en medicina; cada una de estas categorías se subclasifican en función de que sean primarios o secundarios, según se resume en la **Figura 2**.

El glaucoma primario de ángulo abierto (en adelante, GPAA) representa un importante **problema de salud pública**, con una prevalencia que se sitúa en torno al 1,8 % de la población. Es una enfermedad ocular crónica fundamentalmente **asintomática**, de ahí su peligrosidad: una gran mayoría de pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos (sobre todo al inicio), y en torno a la mitad de ellos desconocen que lo padecen y, por tanto, no son evaluados ni intervenidos para diagnosticar y controlar la progresión de la enfermedad.

El GPAA supone más del 90 % de todos los casos de glaucoma en los países occidentales, incluida España,

y es responsable de cerca del 12 % de todos los casos registrados de ceguera, siendo la segunda causa más frecuente en los países desarrollados. La enfermedad puede estar muy avanzada antes de que el paciente note un extenso defecto del campo visual en uno o en ambos ojos, soliendo debutar en la edad adulta y mayoritariamente a partir de los 40 años. Resulta crucial, pues, diagnosticar la enfermedad lo antes posible, con controles periódicos, ya que el pronóstico en los estadios iniciales es mejor que cuando el glaucoma está avanzado (Fernández, 2020).

En el GPAA, el ángulo iridocorneal se mantiene abierto, pero aumenta la resistencia al paso del humor acuoso a través de la malla trabecular, si bien la causa concreta se desconoce. Su aparición está condicionada por una serie de **factores de riesgo** entre los que merece la pena destacar principalmente la PIO elevada, factor condicionante de la aparición y evolución de la enfermedad.

El aumento de la presión intraocular, mantenida durante períodos prolongados, puede conducir a la destrucción de células nerviosas del nervio óptico que, cuando el número es suficientemente elevado, hace que los pacientes comiencen a

1 Para una revisión más extensa sobre el glaucoma y sus distintos tipos, se recomienda consultar el artículo monográfico publicado en el año 2020 en *Panorama Actual del Medicamento* (Fernández, 2020).

experimentar una pérdida paulatina de la visión. Inicialmente se trata de pequeños puntos o **pecas ciegos** (escotomas) en el campo visual, generalmente en las zonas periféricas y de forma asimétrica. Posteriormente es la parte central la que es afectada por la ceguera parcial. Una vez que se ha perdido una parte de la visión el proceso es ya irreversible.

En cuanto al tratamiento del glaucoma, en la actualidad se dispone básicamente de **dos estrategias** para reducir la presión intraocular:

- **Aumentar la eliminación de humor acuoso:**

Facilitando el drenaje uveoescleral: **análogos de las prostaglandinas**. Son profármacos que liberan prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) o análogos con similares propiedades farmacológicas. Disminuyen en un 20-35 % la PIO (en menor medida por la noche, en torno al 5-10 %), manteniendo el efecto durante todo un día con una única administración local. Su eficacia está ligada a un efecto vasodilatador local intenso, que mejora el drenaje del humor acuoso que llena la cámara anterior del

ojo a través de la vía uveoescleral. El primer fármaco introducido fue **latanoprost**, pero se dispone de otros análogos, como **travoprost** o **bimatoprost**.

Favoreciendo la eliminación a través de la estructura trabecular y el canal de Schlemm: **agonistas colinérgicos**. Se utilizan en menor medida que los anteriores y, actualmente, el único fármaco disponible de este grupo es la **pilocarpina**.

Propiciando la salida de la cámara del ojo a la sangre aumentando la osmolalidad plasmática: **agentes osmóticos** como el **manitol**.

- **Disminuir la formación de humor acuoso:**

Actuando directamente sobre la formación en el cuerpo ciliar: **betabloqueantes**. Reducen la PIO en un 20-27 % y sus efectos son aditivos con los de otros fármacos, por lo que suelen emplearse en asociación. Un aspecto a tener en cuenta es que no reducen la PIO durante la noche, a diferencia de los análogos prostaglandínicos. Entre los más empleados se encuentra el **timolol**.

Inhibiendo enzimas que participan en el proceso activo de su formación: **inhibidores de la anhidrasa carbónica**. La inhibición de esta enzima disminuye la formación local de bicarbonato y de humor acuoso. Se pueden emplear por vía oral (**acetazolamida**), pero presentan muchos efectos adversos, por lo que es más común emplearlos en forma de colirio (**dorzolamida**, **brinzolamida**).

Producido vasoconstricción: **agonistas alfa-adrenérgicos**. Debido a su efecto vasoconstrictor, disminuyen la producción de humor acuoso y, además, favorecen la salida del humor por la vía uveoescleral. Entre los más empleados se encuentra la **brimonidina**.

Acción y mecanismo

Netarsudil es un nuevo fármaco antiglaucomatoso cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la Rho cinasa, facilitando el drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular y contribuyendo así a reducir la presión intraocular. El medicamento, en combinación con latanoprost, un análogo de la prostaglandina F_{2α} que aumenta el drenaje del humor acuoso por la vía uveoescleral, ha sido autorizado con indicación en la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular en los

que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produce una reducción insuficiente de la PIO.

En realidad, el concepto de Rho cinasa incluye a dos enzimas (ROCK1 y ROCK2, del inglés Rho-associated protein kinase) que intervienen en la morfología y contractilidad celular. A nivel celular, estas enzimas intervienen en la regulación del citoesqueleto y la polaridad de las células, incrementando su contractilidad y la rigidez de estructuras como el canal de Schlemm (Tanna et al., 2018), que ocasiona una mayor resistencia al flujo del humor

acuoso por la vía trabecular, encargada del drenaje del 90 % del humor acuoso (la vía uveoescleral únicamente contribuye en aproximadamente un 10 % a este drenaje).

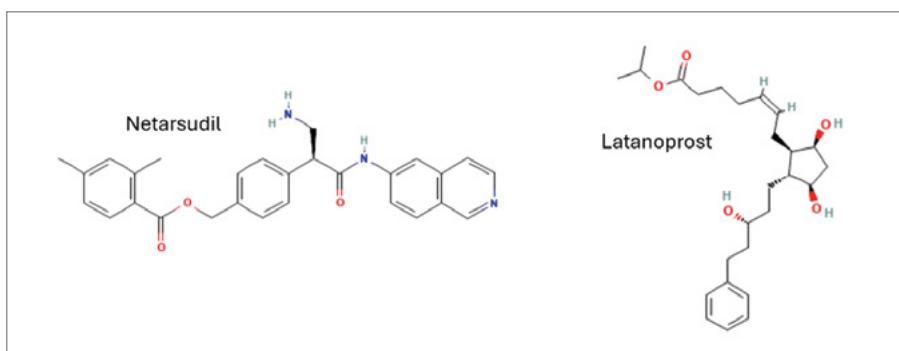
En estudios preclínicos se ha podido comprobar que netarsudil es un inhibidor potente tanto de ROCK1 como de ROCK2, con valores de Ki de 1,1 nM y 1,2 nM, respectivamente. En estudios *in vivo*, la administración de netarsudil en especies de conejo y mono en dosis de entre 0,005 % y 0,04 % se asoció con reducciones en la PIO significativas y dosis-dependientes (EMA, 2021).

Aspectos moleculares

Netarsudil (**Figura 3**) es, desde el punto de vista de su estructura química, el dimesilato² de {4-[((1S)-2-amino-1-[(isoquinolin-6-il)carbamoil]etil]fenil}metil2,4-dimetilbenzoato. Se corresponde con la fórmula molecular C₃₀H₃₅N₃O₉S₂ y presenta un peso molecular de 645,7 g/mol (el peso molecular de la base libre es de 453,5 g/mol).

La sustancia activa se presenta como un polvo cristalino de color amarillo a blanco, moderadamente hidroscópico. Es libremente soluble en agua y soluble en metanol. La molécu-

Figura 3. Estructura química de netarsudil y latanoprost*.



* La estructura química corresponde únicamente a los principios activos de manera aislada, sin la sal o éster con el ácido metanosulfónico.

la contiene un único estereocentro y se produce de manera enantioselectiva en la configuración (S).

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de netarsudil en combinación con latanoprost (colirio) en una administración diaria por vía local en cada ojo han sido evaluadas en dos estudios pivotales de fase 3 (MERCURY-1 y MERCURY-2) de similar diseño –aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos–, controlados con ambos principios activos (latanoprost 0,005 % y netarsudil 0,02 %) en monoterapia por separado. El primero tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 718 pacientes, y el segundo duró 3 meses e incluyó a 750 pacientes.

En ambos estudios se incluyeron pacientes de 18 años o más con GPAA o hipertensión ocular (en adelante, HTO) en ambos ojos (o bien GPAA en un ojo y HTO en el otro), con PIO elevada tras un periodo de lavado sin tratamiento (> 20 mmHg y < 36 mmHg) en ambos ojos. Se excluyeron, en cambio, candidatos con enfermedades oculares relevantes (edema corneal, uveítis o queratoconjuntivitis seca grave), glaucoma asociado a pseudoexfoliación o

dispersión pigmentaria, historial de glaucoma de ángulo cerrado o ángulo iridocorneal estrecho, o pacientes previamente sometidos a cirugía para el glaucoma o a cirugía refractiva en cualquier ojo.

El objetivo principal en los dos ensayos pivotales fue la determinación de la eficacia de la combinación de netarsudil/latanoprost en términos de la PIO media determinada en tres medidas consecutivas (8:00 h, 10:00 h y 16:00 h) en las visitas programadas en las semanas 2 (día 15) y 6 (día 43) y en el mes 3 (día 90). Como variables secundarias, se analizó la PIO media diurna en cada punto temporal, el cambio medio en la PIO diurna desde el nivel basal y la proporción de pacientes que alcanzó un nivel objetivo preespecificado de PIO media.

Los participantes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir netarsudil 0,02 %/latanoprost 0,005 % (NET/LAT), o solo netarsudil 0,02 % (NET) o latanoprost 0,005 % (LAT). Las características

demográficas basales estuvieron adecuadamente balanceadas entre los distintos brazos de tratamiento de los dos estudios: la edad media fue de 64,6 años, hubo mayor representación de mujeres (56–60 %) y de pacientes de raza blanca (65–67 %). Desde el prisma clínico, el 70–75 % eran pacientes de GPAA y el resto presentaba HTO, situándose la PIO media en el día 1, antes de iniciar tratamiento, entre 23,5–23,7 mmHg en los distintos grupos de ambos estudios.

Tanto en MERCURY-1 (Brubaker *et al.*, 2020) como en MERCURY-2 (Walters *et al.*, 2019) el análisis demostró en todos los puntos temporales una reducción de la PIO ajustada por el valor basal estadísticamente superior ($p < 0,0001$) para la combinación NET/LAT que para NET o LAT en monoterapia.

En el primero de ellos, la media de la PIO, considerando los 9 puntos temporales de medición, osciló entre 14,8 (valor mínimo de todas las mediciones) y 16,3 mmHg (valor máximo

2 El concepto de mesilato hace referencia a una sal o éster del ácido metanosulfónico. La molécula de netarsudil se encuentra enlazada a dos moléculas de metanosulfonato (dimesilato).

de todas las mediciones) en el grupo NET/LAT, de 17,2 a 19,0 mmHg para el grupo de NET en monoterapia y de 16,7 a 17,8 mmHg para el grupo de LAT en monoterapia. Comparativamente, las diferencias en las PIOs a través de todos los puntos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) y favorables a la combinación NET/LAT, registrándose diferencias a su favor que oscilaban desde -1,8 ($IC_{95\%}$ -2,42 a -1,16) a -3,0 ($IC_{95\%}$

-3,65 a -2,43) mmHg frente al grupo de NET en monoterapia y desde -1,3 ($IC_{95\%}$ -1,86 a -1,26) a -2,6 ($IC_{95\%}$ -3,18 a -1,98) mmHg frente en el grupo de LAT en monoterapia.

Tales resultados fueron consistentes con los del estudio MERCURY-2, en el que la media de PIO osciló desde 15,3 hasta 16,5 mmHg en el grupo NET/LAT, de 17,4 a 19,8 mmHg para el grupo NET y de 17,1 a 18,1 mmHg

para el grupo LAT. De nuevo, las diferencias en las PIOs fueron estadísticamente significativas en todos los puntos temporales ($p < 0,0001$), demostrando frente a NET diferencias entre -2,2 ($IC_{95\%}$ -2,79 a -1,65) y -3,3 mmHg ($IC_{95\%}$ -3,86 a -2,76) y frente a LAT de -1,5 ($IC_{95\%}$ -2,06 a -0,87) a -2,4 mmHg ($IC_{95\%}$ -2,56 a -1,46). Las diferencias relativas a las PIOs en ambos estudios están reflejadas en la **tabla 1**.

Tabla 1. Diferencias en la reducción de la PIO de la combinación a dosis fija NET/LAT frente a sus componentes en monoterapia: estudios MERCURY-1 y MERCURY-2.

| | MERCURY-1 | | MERCURY-2 | |
|---|--|--|--|--|
| | NET/LAT vs. LAT | NET/LAT vs. NET | NET/LAT vs. LAT | NET/LAT vs. NET |
| Valor mínimo de todas las diferencias medidas (mmHg) | -1,3 $IC_{95\%}$ -1,86 a -1,26 | -1,8 $IC_{95\%}$ -1,86 a -1,26 | -1,5 $IC_{95\%}$ -2,06 a -0,87 | -2,2 $IC_{95\%}$ -2,79 a -1,65 |
| Valor máximo de todas las diferencias medidas (mmHg) | -2,6 $IC_{95\%}$ -3,18 a -1,98 | -3,0 $IC_{95\%}$ -3,65 a -2,43 | -2,4 $IC_{95\%}$ -2,56 a -1,46 | -3,3 $IC_{95\%}$ -3,86 a -2,76 |

Entre las variables secundarias, cabe destacar que con la combinación NET/LAT se vio en MERCURY-1 una reducción de 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 -2,4 a -2,8 mmHg respecto a NET en monoterapia y de -1,4 a -2,4 mmHg en comparación con LAT en monoterapia. Unos resultados que concuerdan con los reportados en MERCURY-2, donde la combinación NET/LAT 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 NET y de entre -2,1 y -1,6 mmHg en comparación con LAT. Todas las mediciones revelaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) respecto a los comparadores.

En cuanto a la proporción de pacientes que alcanza niveles objetivo de PIO media, un análisis conjunto posterior de los dos estudios (Asrani et al., 2020) concluyó que el 39,5 % de los pacientes tratados con NET/

LAT alcanzó reducciones de la PIO \geq 8 mmHg con respecto al valor basal frente al 18,2 % de los pacientes tratados solo con NET y el 18 % de los pacientes tratados solo con LAT. La reducción en la PIO fue \geq 30 % en el 49 % de los pacientes tratados con NET/LAT frente al 20 % y el 23 % de los pacientes tratados con NET y LAT en monoterapia, respectivamente. Más de la mitad (56 %) de los pacientes que recibieron la combinación de fármacos lograba una PIO diana de \leq 17 mmHg, frente al 26 % y el 31 % de los pacientes tratados los respectivos fármacos en monoterapia.

Adicionalmente, se dispone de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos y de 6 meses de duración, en el que se evaluó la no inferioridad clínica netarsudil/latanoprost con respecto a bimatoprost/timolol (BIM/TIM).

En este estudio, denominado MERCURY-3 (Stalmans et al., 2024) se incluyó a 430 pacientes (\geq 18 años) con diagnóstico de GAA o HTO en ambos ojos insuficientemente con-

trolada con medicación tópica (PIO \geq 17 mmHg en \geq 1 ojo y $<$ 28 mmHg en ambos ojos). Tras el periodo de lavado, se aleatorizó a los pacientes para recibir NET/LAT ($n = 218$) o BIM/TIM ($n = 204$) una vez al día durante un máximo de 6 meses. La comparación de NET/LAT con respecto a BIM/TIM para la PIO media se evaluó a las 08:00, 10:00 y 16:00 h en la semana 2, la semana 6 y el mes 3. La seguridad se evaluó durante 6 meses. La no inferioridad de NET/LAT con respecto a BIM/TIM se definió como una diferencia \leq 1,5 mmHg en los nueve puntos temporales hasta el mes 3 y \leq 1,0 mmHg en cinco o más de los nueve puntos temporales hasta el mes 3.

En los resultados se alcanzó la no inferioridad para NET/LAT, con diferencias \leq 1,0 mmHg en seis de los nueve puntos temporales hasta el mes 3.

La PIO diurna media durante el estudio osciló entre 15,4 y 15,6 mmHg y entre 15,2 y 15,6 mmHg en los grupos NET/LAT y BIM/TIM respectiva-

mente, sin diferencias estadística- mente significativas entre los grupos. No se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento, y los EA fueron normal- mente de gravedad leve/moderada. Los pacientes tratados con NET/LAT también presentaron una mayor tasa de EA que los pacientes tratados con BIM/TIM (53,7 % vs. 25,0 %, respec- tivamente). Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron hiperemia conjuntival (NET/LAT: 30,7 %; BIM/TIM: 9,0 %) y córnea verticilada (NET/LAT: 11,0 %; BIM/ TIM: 0 %).

Por otro lado, el análisis de la **seguri- ridad de esta combinación** se basó en datos del total de 1765 pacientes incluidos en todos los grupos de tratamiento del desarrollo clínico (2 estudios de fase 3 y 1 estudio de fase 2), 582 de los cuales recibieron la combinación de NET/LAT en su

pauta autorizada durante 90 días y 238 llegaron al año de exposición.

La mayoría de los eventos adversos (EA) notificados fueron oculares y de gravedad moderada o media. Los EA reportados con mayor frecuencia con el uso de la combinación ($\geq 5\%$) incluyeron hiperemia conjuntival (59 %), dolor en el lugar de la instilación (20 %), cornea verticilada³ (15 %), hemorragia conjuntival (11 %), prurito ocular (8 %), reducción de agudeza visual (5,2 %), lagrimeo (5,2 %) y molestias en el lugar de la instilación (5,2 %). Los mismos eventos (excep- to el prurito, reducción de agudeza visual y molestias en el lugar de ins- tilación) se reportaron también en el grupo de NET, aunque con frecuen- cias ligeramente inferiores que en la combinación; otros, como queratitis punteada, hemorragia conjuntival y lagrimeo, fueron más altos en el grupo del nuevo fármaco en mono-

terapia. Con la monoterapia de LAT predominó como EA más frecuente la hiperemia conjuntival (22 %).

En un análisis conjunto de los es- tudios pivotales, todos los EA no oculares se notificaron con una tasa < 2 %, siendo la nasofaringitis (1,7 %) el más notificado con mayor frecuencia en el grupo de NET/LAT, seguida de dermatitis de contacto (1,5 %); ambos notificados en mayor medida que con el uso de los fárma- cos en monoterapia. No obstante, el único EA no ocular relacionado con el tratamiento que se notificó en $\geq 1,0\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento fue la dermati- tis de contacto.

Aspectos innovadores

Netarsudil es un nuevo fármaco antiglaucomatoso con un novedoso mecanismo de acción: es un potente inhibidor de la Rho cinasa que facilita el drenaje del humor acuoso a través de la vía trabecular y contribuye así a reducir la presión intraocular (PIO). En combinación con el –previamente dis-ponible– análogo de la prostaglandina F_{2α} latanoprost (que potencia el flujo de humor acuoso por la vía uveoescleral), ha sido autorizado para la reducción de la PIO elevada en pacientes adul- tos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO) en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil no reduce suficientemente la PIO.

El tratamiento estándar actual del GPAA y la HTO está dirigido preci-

samente a reducir la PIO con el fin de preservar la función visual. Para ello se recurre habitualmente en primera línea a la farmacoterapia tópica con análogos de prostaglandinas, o beta- bloqueantes si estos no pueden usarse. No obstante, a menudo los pacientes requieren más de un fármaco para alcanzar la PIO objetivo, en cuyo caso se recomienda la combinación a dosis fijas de fármacos con distintos meca- nismos de acción. En España, la mayo- ría de los medicamentos disponibles⁴ asocian timolol (agente bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos β1 y β2) con un análogo de pros- taglandinas (travoprost, latanoprost, bimatoprost o tafluprost), un inhibidor de la anhidrasa carbónica II (brinzo- lamida o dorzolamida) o un agonista α-adrenérgico (brimonidina).

En un desarrollo clínico considerado adecuado por la EMA, la nueva com- binación netarsudil/latanoprost ha demostrado superioridad en térmi- nos de reducción de la PIO respecto a cada uno de sus componentes en monoterapia en dos ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, de 12 y 3 meses de duración (MERCURY-1 y MER- CURY-2), respectivamente. Ambas investigaciones revelaron diferencias en las PIOS a través de todos los pun- tos temporales que fueron estadís- ticamente significativas ($p < 0,0001$) y favorables a la combinación frente al uso de los fármacos en monotera- pia. Esas diferencias oscilaron desde -1,8 a -3,0 mmHg frente al grupo de NET en monoterapia y desde -1,3 a -2,6 mmHg frente en el grupo de LAT

³ Alteración corneal que se caracteriza por depósitos en el epitelio de color grisáceo o dorado. Comienzan por debajo del nivel de la pupila y se dirigen hacia la periferia a modo de remolino simulando los bigotes de un gato. No cursa con disminución de la agudeza visual.

⁴ Hasta la incorporación del medicamento objeto del presente análisis, solo estaba disponible en España un medicamento sin timolol: la combinación a dosis fijas de brimonidina/brinzolamida.

en monoterapia en el análisis tras 12 meses (MERCURY-1) y entre -2,2 y -3,3 mmHg frente a NET y desde -1,5 a -2,4 mmHg frente a LAT en el análisis tras los 3 meses del estudio MERCURY-2.

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.

Adicionalmente, los resultados del estudio de soporte MERCURY-3, demostraron la no inferioridad de netarsudil/latanoprost con respecto a bimatoprost/timolol (BIM/TIM), una combinación a dosis fija eficaz y ampliamente utilizada en la práctica clínica, mostrando diferencias ≤ 1,0 mmHg en seis de los nueve puntos temporales hasta el mes 3.

En cuanto al resto de alternativas terapéuticas, no existen datos comparativos entre NET/LAT 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.

El perfil de seguridad de la combinación NET/LAT es similar al encontrado para el tratamiento con netarsudil en monoterapia, con una frecuencia de EA superior a la observada en los pacientes tratados con latanoprost en monoterapia. La mayoría de las reacciones adversas registradas en el desarrollo clínico con el uso de la combinación NET/LAT fueron oculares, con una gravedad de leve a moderada, siendo los EA más frecuentemente reportados: hiperemia conjuntival (59 %), dolor en el lugar de la instilación (20 %), córnea verticilada (15 %) y hemorragia conjuntival (11 %).

Los agentes betabloqueantes oculares como el timolol, presente en todas las combinaciones en España excepto en 2, pueden asociarse con efectos adversos sistémicos y están contraindicados en aquellos pacientes en los que el efecto bloqueante de los receptores beta a nivel sistémico puedan interferir con el curso de la enfermedad, como pueden ser la enfermedad respiratoria reactiva o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, así como en pacientes con determinadas enfermedades cardiovasculares. Por su parte, la combinación de brinzolamida/brimonidina está contraindicada en aquellos pacientes tratados con inhibidores de la mono-

minooxidasa (MAO) o con antidepresivos que afecten la transmisión noradrenérgica, además de en pacientes en pacientes con insuficiencia renal grave o con acidosis hiperclorémica.

En contraste, la combinación de netarsudil/latanoprost solo está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a alguno de sus principios activos o excipientes. Este hecho supone una mejora en términos de seguridad para estas poblaciones en las que otras alternativas están contraindicadas (AEMPS, 2024).

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la combinación a dosis fijas de netarsudil/latanoprost se consolida como una opción de tratamiento de eficacia no inferior a otras alternativas ampliamente utilizadas en la terapéutica actual en el tratamiento de la PIO en GPAA, con un novedoso mecanismo de acción, pero con datos clínicos que no sugieren una innovación terapéutica sustancial a nivel clínico, destacando, sin embargo, su posibilidad de uso en una determinada población en los que otras opciones están contraindicadas.

Valoración

Latanoprost/netarsudil

▼ROCLANDA® (Santen Pharmaceutical)

Grupo Terapéutico (ATC): S01EE51. PREPARADOS CONTRA EL GLAUCOMA Y MIÓTICOS. ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS.

Indicaciones autorizadas: reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular en los que la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil produce una reducción insuficiente de la PIO.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica de Roclanda® (netarsudil/latanoprost). 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201502001/FT_1201502001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de latanoprost/netarsudil (Roclanda®) en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular. 2024. IPT-221/V1/19012024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es//medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-221-roclanda-latanoprost-netarsudil-glaucoma-primario.pdf>.

Andrés Guerrero V, Vicario de la Torre M, Bravo Osuna I, Herrero

Vanrell R. Glaucoma y degeneración macular asociada a la edad. En: *Trastornos respiratorios, genitourinarios, dermatológicos, oftalmológicos y otológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2021. p. 355-90.

Asrani S, Robin AL, Serle JB, Lewis RA, Usner DW, Kopczynski

CC et al. Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Three-Month Data from a Randomized Phase 3 Trial. Am J Ophthalmol. 2019; 207: 248-57. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.06.016.

Brubaker JW, Teymoorian S, Lewis RA, Usner D, McKee HJ,

Ramirez N et al. One Year of Netarsudil and Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Phase 3, Randomized MERCURY-1 Study. Ophthalmol Glaucoma. 2020; 3(5): 327-38. DOI: 10.1016/j.jogla.2020.05.008.

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. DOI: 10.1371/journal.pone.0045079.

Delgado Rodríguez-Vispo L. Glaucoma. Guía clínica - Fisterra. 2014.

Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/>.

European Medicines Agency (EMA). Roclanda®. European Public

Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/CHMP/637805/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roclanda-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Glaucoma. Panorama Actual Med. 2020; 44(431): 187-207.

Mahabadi N, Zeppieri M, Tripathy K. Open Angle Glaucoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>.

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. 2024; 262(1): 179-90. DOI: 10.1007/s00417-023-06192-0.

Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase Inhibitors as a Novel Treatment for Glaucoma and Ocular Hypertension. Ophthalmology. 2018; 125(11): 1741-56. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.040.

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; 2(5): 280-9. DOI: 10.1016/j.jogla.2019.03.007.