

GLATIRAMERO (COPOLÍMERO 1)

Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Son Dureta

Informe 6 de Junio 2003

Olga Delgado, Carmen Jiménez, Pere Ventayol

1.- Identificación del fármaco y autores del informe

Identificación del fármaco: Glatiramero

Autores del informe: Olga Delgado, Carmen Jiménez, Pere Ventayol

2.- Solicitud:

Facultativo: Dra.Carmen Calles Hernández

Servicio: Neurología

Fecha de solicitud: 19 noviembre 2002

3.- Area descriptiva del medicamento

Denominación común internacional: Glatiramero, acetato

Grupo terapéutico: L03AX Otros citoquinas e inmunomoduladores

Nombre comercial: COPAXONE 20MG 28 VIALES + 28 AMPOLLAS

Presentaciones: Vial 28 mg + 28 ampollas

Vía de administración Subcutánea

Laboratorio fabricante: Aventis

Precio de Venta Laboratorio por unidad y presentación.

Precio venta laboratorio envase 28 viales: 797,19 €

Precio venta laboratorio unitario: 28,47 €

Previo venta laboratorio unitario+4% IVA: 29,61 €

4.- Area de acción farmacológica

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España (ficha técnica).

Reducción de la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios (es decir, que puedan caminar sin ayuda), con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR), caracterizada por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores. No está indicado en EM progresiva primaria o secundaria.

4.2 Mecanismo de acción

Glatiramero es una mezcla de polímeros sintéticos de 4 aminoácidos naturales (l-alanina, l-ácido glutámico, l-lisina y l-tirosina, en proporción molecular de 4.2, 1.4, 3.4 y 1.0 respectivamente), con un peso molecular entre 4.700-13.000 daltons, antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina.

Debido a la alteración de la inmunidad de los lípidos de la mielina que se presenta en la EMRR, se han sintetizado numerosos copolímeros de aminoácidos para simular las propiedades de la proteína básica de la mielina, de los cuales algunos inducen encefalitis alérgica experimental (EAE), que es el modelo animal de esclerosis múltiple, mientras otros muestran un efecto protector.

El glatiramero actúa inhibiendo la respuesta inmune a la proteína básica de la mielina. En concreto induce la producción de células T supresoras de la reacción con el antígeno del tipo Th2 e interfiere con la activación de células T por competencia con la proteína básica de la mielina en el complejo mayor de histocompatibilidad responsable de la presentación antigénica.

4.3 Posología

Dosis: 20mg/día inyectada vía subcutánea de forma indefinida.

4.4 Farmacocinética

Copaxone se degrada rápidamente tras la administración subcutánea a aminoácidos y péptidos de cadena corta, permaneciendo sólo un 10% en el lugar de inyección 1 hora después de la administración. Las concentraciones séricas en humanos son bajas o indetectables tras su administración diaria.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 La eficacia se basará en los ensayos clínicos disponibles.

La eficacia de glatiramero 20 mg/día se ha establecido en 3 ensayos clínicos frente a placebo:

1. Bornstein. *N Engl J Med* 1987; 317:408-414.

Ensayo clínico doble ciego, randomizado, controlado con placebo en EMRR de dos años de duración. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes libres de brotes, y las variables secundarias la frecuencia de los brotes, cambios en la escala Kurtzke de incapacidad desde el dato basal y el tiempo hasta la progresión. Se evaluaron 48 pacientes. Durante los dos años de seguimiento se presentaron 62 recaídas en el grupo placebo y 16 en el de glatiramero. El análisis multivariante mostró que el tratamiento aumentaba las probabilidades de que un paciente estuviera libre de enfermedad ($p=0,036$), no disminuyera en la escala de incapacidad ($p=0,003$), siendo el riesgo ajustado de padecer exacerbaciones 4,6 veces más alto con el grupo placebo que en el de glatiramero.

Bornstein. N Engl J Med 1987; 317:408-414.				
50 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Placebo 23 pacientes	Glatiramero 25 pacientes		
Nº brotes 2 años	62	16		
Media brotes/pac	2,7	0,6		
% pacientes libres de brotes	26%	56%	0.036	3,3
% pacientes con 3 o más brotes	52%	4%	0,001	2
% pacientes con progresión de la enfermedad	48%	20%	0.064	3,5

2. Johnson. *Neurology* 1995: 45(7): 1268-1276.

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo de dos años de seguimiento. La variable principal fue el número de recaídas y las variables secundarias el porcentaje de pacientes libres de brotes, tiempo hasta el primer brote, proporción de pacientes con progresión de la enfermedad (incremento de un punto en la escala EDSS que persiste 3 meses) y cambio en la escala EDSS a lo largo del estudio. Se presentan los resultados del análisis por intención de tratar. Este estudio mostró la eficacia de glatiramero en disminuir el número de brotes, así como en la escala de incapacidad. No hay diferencia con placebo en el tiempo al primer brote, pacientes libres de progresión, ni índice de deambulación, probablemente debido a la corta duración del estudio para estas medidas. En este estudio la disminución en la media de brotes por paciente fue menor que en el primer estudio, quizás debido a que las poblaciones estudiadas tenían una frecuencia diferentes de inicio.

Johnson. Neurology 1995: 45(7): 1268-1276.				
251 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Glatiramero 125 pacientes	Placebo 126 pacientes		
Recaídas en 2 años	161	210		
Media de recaídas 2 años ajustada	1,19	1,68	0.007	
Tiempo 1º brote (días)	198	287	0.097	
% Pac libres brotes	33,6%	27,0%	0,098	15
Cambios en escala EDSS basal y final	-0.05±1.13	-0.21±0.99	0.023	
% pac libres progresión	78,4%	75,4%	NS	33,33
Índice de ambulación	0.27±0.94	0.28±0.93	NS	

El ensayo de Johnson se realizó posteriormente una fase de seguimiento abierto de 6 años de los pacientes. Se incluyeron 208 pacientes de los que terminaron 152. Durante este periodo se observó una media de recaídas de 2,23 en 6 años, (0,42/año), lo que significa un 72% de reducción comparado con la frecuencia documentada antes de empezar el estudio. El 40,6% de los pacientes empeoraron a lo largo de 6 años su escala EDSS en al menos 1 punto.

3. *Comi. Ann Neurol 2001; 49: 290-297.*

Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego comparado con placebo para determinar el efecto de glatiramero en el número de lesiones mediante resonancia magnética. Se incluyeron 239 pacientes. La variable principal fue era el número total de lesiones captantes en T1 en RM, y como variables secundarias la proporción de pacientes con lesiones captantes, número de nuevas lesiones y porcentaje de cambios de volumen en las lesiones.

Comi. Ann Neurology 2001: 49 (3): 290-297.				
239 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Glatiramero 119 pacientes	Placebo 120 pacientes		
Media de lesiones captantes en T1 en 9 meses	25,96	36,80	0,003	
Media reducción lesiones captantes	-18,0	-10,8	0,003	
Media nuevas lesiones	9,4	13,5	0,003	
% scan sin lesiones captantes	35,8%	28,7%	0,04	14,0
% cambio en volumen lesiones	12,3%	20,6%	0,001	12,0

La acción de glatiramero también se ha evaluado según la evolución a agujeros negros permanentes y la atrofia cerebral con resultados satisfactorios.

Por otra parte la eficacia comparada de Glatiramero acetato se ha estudiado en un ensayo clínico frente a otras alternativas disponibles de tratamiento.

En un ensayo clínico prospectivo, no randomizado de 12 meses de duración y abierto de trataron 156 pacientes de EMRR, 33 pacientes eligieron no tratarse, 40 interfirieron beta-1A (Avonex), 41 interfirieron beta 1-b (Betaferon) y 42 glatiramero. Comparado con el grupo sin tratamiento interfirieron beta 1-b y glatiramero mostraron una disminución de las recaídas ($p=0.003$ y 0.002 respectivamente), pero no lo mostró interfirieron beta 1A (0.309). Los cambios en la escala EDSS mostraron diferencias con glatiramero ($0,001$) e interfirieron beta 1b (0.001), pero no con interfirieron beta 1A ($0,51$).

5.3 Revisiones. Se especificarán si existen metaanálisis o revisiones publicadas y sus conclusiones

Fillipi. Neuro Sci 2001: 187 /suppl: 5460.

Se ha publicado un metanálisis de los 3 ensayos clínicos mencionados para valorar la eficacia de glatiramero frente a placebo. La variable utilizada es la tasa de brotes anual ajustada. Se incluyeron 540 pacientes. La tasa de recaídas en el grupo placebo fue de $1,02 (\pm 1,17)$ y en el de tratamiento $0,76 (\pm 1,33)$ $p=0,004$, independientemente de la puntuación basal de incapacidad.

Fillipo. Neuro Sci 2001: 187 /suppl: 5460.				
540 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Glatiramero pacientes	Placebo pacientes		
Tasa de brotes anual ajustada	0,76	1,02	P=0.004	

5.4 Evaluación de fuentes secundarias. Opiniones de expertos expresados en recomendaciones o Guías de práctica clínica, editoriales de revistas, revisiones.

Se dispone de los Criterios de utilización de Copaxone del Comité Asesor para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Ministerio de Sanidad. Insalud. 25 abril 2002.

El Comité Asesor para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple estableció las condiciones de utilización de copaxone, indicando los criterios de utilización del fármaco, así como los criterios de retirada en el caso de no eficacia clínica y los de cambio a otro tratamiento. No establece criterios por los que copaxone es de elección frente a otros tratamientos de EMRR.

- *Criterios de tratamiento:* Diagnóstico de EMRR, edad mayor o igual a 18 años, 6 meses de evaluación desde el primer síntoma de la enfermedad, puntuación escala EDSS inferior o igual a 5,5, haber presentado 2 brotes en los últimos 3 años.

- *Criterios para no administrar copaxone:* formas benignas de la enfermedad, pacientes con enfermedad intercurrente que pudiera alterar el cumplimiento del tratamiento, hipersensibilidad a glatiramero o manitol, epilepsia refractaria grave, depresión grave o idea de suicidio, alteraciones analíticas de función hemática (hemoglobina $<9,4$, leucocitos $<3000\text{mcl}$, plaquetas

<75000/mcl), renal (creatinina >2,04mg/dl) o hepática (transaminasas x3 límite superior de normalidad, bilirrubina >2x límite superior de normalidad) y si negativa a medidas anticonceptiva, embarazo o lactancia.

- *Criterios para la retirada del fármaco:* progresión de los brotes o de la enfermedad, no disminución de los brotes, alcanzar escala EDSS=8, depresión grave o idea suicida, incumplimiento >25%, toxicidad grave, planificación o confirmación de embarazo, lactancia, epilepsia o hipersensibilidad.
- *Cambios a otro tratamiento:* por reacción adversa, ineficacia, preferencia de uso (debido a vía administración, frecuencia, conservación del fármaco) o por evolución a la fase progresiva.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1 Descripción

La reacción más frecuente es la reacción en el lugar de inyección que se presentó en los ensayos clínicos en un 82% de los pacientes comparado con un 48% en el grupo placebo. Estas reacciones son: eritema, dolor, tumefacción, edema, inflamación e hipersensibilidad. También se ha descrito la reacción inmediata post-inyección (vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitación o taquicardia) en un 41% de los pacientes comparado con el 20% del grupo placebo.

Los demás efectos secundarios de glatiramero se producen al menos en el 2% de los pacientes y son: artralgias, exantema, sudoración, linfadenopatías, temblor, edema perifrico, edema facial y síncope. Después de la comercialización se ha descrito astenia, náuseas, hipertonia y cefalea en el 3% de los pacientes. En cualquier caso estos efectos son menores y no presentan importancia clínica.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Johnson. Neurology 1995: 45(7): 1268-1276.				
251 pacientes				
Parámetro medida eficacia	% de eficacia		Significación	Cálculo del NNT
	Glatiramero 125 pacientes	Placebo 126 pacientes		
Reacción lugar inyección	90%	59%		
Reacción inmediata post-inyección	15%	3%		

6.3 Fuentes secundarias.

La revisión del fármaco de la base de datos Micromedex Drug-Dex sitúa al Copolímero como un fármaco útil en el tratamiento de la EMRR, en pacientes refractarios o intolerantes a interferón beta, considerando que es un fármaco que debe estar disponible en el formulario de instituciones que traten pacientes de esclerosis múltiple.

6.4 Precauciones de empleo

Glatiramero está contraindicado en embarazo o alérgicos al producto.

7.- Area económica

7.1-Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.

El coste del tratamiento diario con Glatiramero es de 29,61€, y el coste mensual es de 888,30€.

7.2-Coste eficacia

Considerando como variable principal el conseguir un paciente libre de recaída en dos años y según los datos del estudio de Jonson, 1995, tenemos los siguientes costes:

NNT	Coste tratamiento completo	Coste eficacia (definir la unidad de eficacia que se mide en el EECC)
15	888,30€ x 24 meses= 21.319€	319.788€ para conseguir un paciente libre de recaídas en 2 años.

7.3.Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en H. Son Dureta, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.

El copolímero se está utilizando actualmente en pacientes de EMRR.

7.4-Estimación del impacto económico global para el hospital en base costes reales del medicamento

El coste del tratamiento con glatiramer es similar a otras alternativas terapéuticas disponibles, por lo que no aumenta el coste del tratamiento. Sin embargo, debido a que glatiramer será utilizado en pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento con interferón beta es previsible que aumente el número de tratamientos realizados de esclerosis múltiple.

7.5-Estimación del impacto económico sobre la prescripción de atención primaria.

No procede, es un medicamento de uso hospitalario y dispensación en Servicios de Farmacia Hospitalaria.

8.- Area de conclusiones

8.1 Resumen de los aspectos más significativos. Discusión y consideraciones

Existen 3 formas de interferón beta disponibles comercialmente para el tratamiento de la EMRR e incluidos en la Guía del hospital. Glatiramer se presenta otra alternativa más de tratamiento, con un mecanismo de acción diferente del interferón.

Glatiramer es una alternativa eficaz en el tratamiento de esclerosis múltiple, que ha mostrado reducir el número total de lesiones T1 por resonancia magnética, así como reduciendo las recaídas. Pero no hay estudios ciegos entre las distintas opciones de tratamiento.

8.2 Condiciones de uso en el hospital

Pacientes externos diagnosticados de EMRR, con aprobación previa por el Comité Balear de Esclerosis Múltiple.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Se considera que Glatiramer es un fármaco que debe de estar disponible en centros que atiendan pacientes de esclerosis múltiple, como una alternativa más de tratamiento. El medicamento será de uso exclusivo del Servicio de Neurología. No se dispone de criterios explícitos de utilización del fármaco versus las otras alternativas disponibles, si bien su prescripción y seguimiento de uso está condicionada a la aprobación del Comité Balear de Esclerosis Múltiple, y sujeta a revisión anual en base a la eficacia del tratamiento.

La menor toxicidad de glatiramer le hace preferible en este sentido sobre interferón beta 1-b.

8.4 Retirada de otro fármaco.

No se considera que la disponibilidad de glatiramer conlleve la sustitución de ninguno de los tratamientos disponibles.

8.5 Programa intercambio terapéutico.

No procede.

Aunque la eficacia sea similar a otros medicamentos, su mecanismo de acción, perfil de tolerancia, efectos secundarios y características de tratamiento de la patología no lo hacen posible. El objetivo del tratamiento de la esclerosis múltiple es paliativo y no curativo y su objetivo es la prevención de las recaídas y de la progresión de la enfermedad. Debido a la larga duración prevista del tratamiento, es de gran importancia consensuar con el paciente las modalidades de tratamiento, sus expectativas de resultados .

9.- Bibliografía

Copaxone®. Informe técnico. Aventis.

Copaxone®. Monografía clínica. Aventis Pharma

Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Cristal H, Dresler E et al. A pilot trial of copaxone in exacerbating-relapsing Multiple Sclerosis. *M Engl J Med* 1987; 317: 408-14.

Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.

Johnson FP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 255-266.

Comi G, Filippi M, Wolinsky JS et al. European /Canadian Multicenter, Doble-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the effects of Glatiramer acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.

Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesion evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57: 731-733.

Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA and Lisak RP. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN β -1a (Avonex), IFN β -1B (Betaseron), and Glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis: results after 18 months of therapy. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 349-353.

Filippi M, Comi G, Wolinsky JS, Johnson K, Millers AE. Meta-Analysis of Three double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Neuro Sci* 2001; 187(Suppl): 5460. Traducción realizada en *Clinical Trials Insight. Focus on Acetato de Glatiramero*. Adis International Ediciones Médicas, SA. Madrid, 2002.

Criterios de utilización de Copaxone (Acetato de Glatiramero) para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recidivante. Comité Asesor para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Insalud*. 25 de abril de 2002.