

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Tratamiento de la Esclerosis Múltiple (II)

## **Eficacia y Seguridad del Glatiramer Genérico frente a la Formulación Original**

*Neurology Center Lodz, Lodz, Polonia*

**Multiple Sclerosis Journal**

1-9, Ene 2017



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Eficacia y Seguridad del Glatiramer Genérico frente a la Formulación Original

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo  
**Switching from Branded to Generic Glatiramer Acetate:  
15-Month GATE Trial Extension Results**

de  
**Selmaj K, Barkhof F, Cohen JA y colaboradores**

integrantes de  
Neurology Center Lodz, Lodz, Polonia; VU University Medical Center Neurology Center Lodz,  
Amsterdam, Países Bajos; Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por  
**Multiple Sclerosis Journal**  
1-9, Ene 2017

**El acetato de glatiramer genérico es eficaz, seguro y bien tolerado en pacientes con esclerosis múltiple con remisiones y recaídas. La fase de extensión del ensayo GATE demostró que es posible cambiar el tratamiento por la forma genérica sin que se modifique la eficacia, la seguridad o la tolerabilidad.**

## Introducción

El acetato de glatiramer es un compuesto complejo, cuyo mecanismo de acción aún no se comprende con precisión, pero se estima que modifica la inmunidad innata y la adaptativa. En ensayos clínicos a doble ciego y controlados con placebo se observó que la administración por vía subcutánea de 20 mg/ml diarios del fármaco se asocia con menos recaídas clínicas y menor actividad de las lesiones presentes en la resonancia magnética nuclear (RMN) de los pacientes con esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (EMRR). Además, el tratamiento con este compuesto se relacionó con menor tasa de conversión a formas clínicamente definidas de esta enfermedad luego de los primeros eventos de desmielinización. En un estudio abierto de 15 años de seguimiento y en investigaciones de experiencia clínica posterior a la comercialización también se informó que el acetato de glatiramer es eficaz, seguro y bien tolerado en las dosis recomendadas.

Dado que la patente del acetato de glatiramer expiró en 2015, se diseñaron nuevos genéricos para su aprobación por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. Con el fin de autorizar su comercialización en Europa, se consideró necesario realizar ensayos clínicos y no solo estudios en animales.

En el ensayo clínico GATE se comparó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de una forma genérica del acetato de glatiramer con la marca comercial para el tratamiento de pacientes con EMRR, durante 9 meses. Se consideró comprobada su equivalencia y el fármaco fue aprobado en Europa, puesto que se probó la calidad comparativa en información preclínica y clínica. Los pacientes que completaron la fase a doble ciego del estudio GATE recibie-

ron el fármaco durante una fase de extensión abierta de 15 meses. El objetivo del presente estudio fue describir los hallazgos de esta fase de seguimiento prolongado.

## Métodos

El estudio GATE original, de 9 meses, fue un ensayo clínico, en fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 796 pacientes con EMRR. En el estudio de extensión se analizó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la prolongación del tratamiento con acetato de glatiramer genérico y el cambio de la formulación con la marca registrada por esta última forma. Se solicitó a todos los participantes que dieran su consentimiento informado para cada procedimiento y luego de cada recidiva. El estudio fue aprobado por los comités locales de ética y las autoridades de salud de cada región. Un comité independiente de monitorización de la información y la seguridad revisó los procedimientos del ensayo clínico y los datos de seguridad.

Los pacientes incluidos en el estudio original tuvieron una edad entre 18 y 55 años, presentaban EMRR diagnosticada según los criterios McDonald, con puntajes en la *Expanded Disability Status Scale* de 0 a 5.5, entre una y 15 lesiones que realizaron con gadolinio en tomas T1 de la RMN y que habían tenido al menos una recidiva en el año previo. Se incluyeron pacientes seguidos en 118 instituciones de 17 países, reunidos para la primera parte del estudio, de diseño a doble ciego, entre diciembre de 2011 y marzo de 2013. A todos los participantes que completaron la fase a doble ciego –que consistió en la administración de 20 mg/ml de acetato de glatiramer genérico, la misma dosis de la formulación de marca comercial o

placebo— se les ofreció que continuaran en el período de extensión abierta, en el que recibieron 20 mg/dl del fármaco genérico por 15 meses. El último paciente completó el seguimiento en la fase de extensión en enero de 2015.

La terapia fue supervisada por neurólogos que registraron los puntajes de discapacidad en cada consulta y realizaron controles luego de 12, 15, 18, 21 y 24 meses del inicio del estudio original, con RMN en los meses 12, 18 y 24. Se registraron los efectos adversos secundarios a las inyecciones y se tomaron muestras de sangre al mes y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses para determinar la presencia de anticuerpos contra el acetato de glatiramer, por un método de enzimoimmunoensayo que requirió una fase sólida de estreptavidina para la fijación de acetato de glatiramer biotinilado e inmunoglobulinas policlonales específicas como compuesto para la detección de los anticuerpos. En todas las muestras positivas para anticuerpos contra el fármaco se determinaron los títulos. Los métodos de cuantificación se validaron con base en las normas regulatorias actuales.

Las recaídas de la enfermedad se definieron por la aparición de síntomas neurológicos nuevos o recidivantes, sin fiebre o signos de infección, que duraran al menos 24 horas y se asociaran con hallazgos neurológicos objetivos nuevos en el examen físico neurológico. Se realizó el seguimiento de los efectos adversos del tratamiento, incluidas las reacciones adversas a las inyecciones, como vasodilatación, precordialgia, disnea, palpitaciones o taquicardia, se tomaron los signos vitales y se efectuaron pruebas de laboratorio. Un instituto holandés analizó las imágenes de la RMN en forma centralizada.

Para los análisis de eficacia y seguridad se usó la información disponible de todos los pacientes aleatorizados que hubieran recibido al menos una dosis del fármaco. Los datos fueron estratificados según la región geográfica y el número de lesiones que realizaron con gadolinio en la RMN, y analizados según un modelo de covarianza.

## Resultados

De 796 individuos aleatorizados y 735 que completaron la fase inicial, a doble ciego, del estudio, 729 fueron elegidos para ser incluidos en la fase de extensión abierta, dado que habían completado los tratamientos indicados. Todos, menos 1, decidieron continuar la terapia con la forma genérica de acetato de glatiramer; 324 pacientes la habían recibido previamente, mientras que 323 sujetos habían sido tratados con el producto de marca registrada, en tanto que los participantes restantes habían recibido placebo. Un total de 670 pacientes completó la fase de extensión: 304 del primer grupo, 300 del segundo y 66 del tercero. Las causas principales de abandono de la investigación fueron el retiro del consentimiento (4.1%) y los efectos adversos (1.4%).

Durante la fase de extensión, la media (entre 0.6 y 0.7) del número de lesiones nuevas y persistentes que realiza-

ron con gadolinio en la RMN fue similar entre el primero y el segundo grupo a los 12, 18 y 24 meses. En cuanto a los sujetos que habían recibido previamente placebo, la media de este número se redujo, de 1.7 a los 12 meses a 0.7 a los 18 meses y, luego, fue de 0.9 a los 24 meses. Los cambios en los otros parámetros de la RMN, como el volumen de las lesiones en T2, el de las lesiones hipointensas en T1 o el volumen cerebral total, fueron similares entre los dos primeros grupos y mayores en comparación con el tercero. Las tasas anuales estimadas de recidiva fueron de 0.21 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.13 a 0.34), 0.24 (IC 95%: 0.15 a 0.39) y 0.23 (IC 95%: 0.12 a 0.42) en los pacientes que previamente habían recibido la forma genérica, el grupo que recibió la marca comercial y el grupo placebo, en ese orden. En el primer grupo, la tasa fue de 0.25 (IC 95%: 0.18 a 0.37) en los 24 meses completos de tratamiento. El 78.4%, 75.2% y 76.5% de los pacientes en esos grupos, respectivamente, no tuvieron recaídas confirmadas. En total, la mediana del cambio en los puntajes de discapacidad fue de 0.0 en todas las cohortes.

La proporción de sujetos que informó efectos adversos durante el período de extensión fue similar entre los primeros dos grupos (33.3% y 36.5%, respectivamente), con tasas más altas en el grupo que había recibido placebo previamente (43.2%). Las tasas de efectos adversos graves o que provocaron el abandono del estudio fueron bajas y similares entre los dos primeros grupos.

Los efectos adversos graves más frecuentes fueron la recidiva de la esclerosis múltiple (2 y 3 pacientes de los dos primeros grupos, en ese orden), la dislocación de articulaciones (un sujeto en cada uno de los dos primeros grupos) y el leiomioma uterino (2 participantes que recibieron la forma comercial). Las proporciones de reacciones en el sitio de inyección también fueron similares: 1.2% y 0.99% en los dos primeros grupos contra 9.9% en el tercero. Las tasas de reacciones inmediatas fueron del 2.2%, 0.9% y 1.2%, en ese orden. Después de 9 y 12 meses de terapia, la proporción de sujetos con ninguno a 5 síntomas a los 5 minutos y a las 24 horas fue similar en los dos primeros grupos. No fueron frecuentes las alteraciones clínicamente graves en los signos vitales o los estudios de laboratorio.

El tratamiento indujo rápidamente la aparición de anticuerpos contra el acetato de glatiramer, con niveles máximos a los 3 meses del inicio de la intervención, pero los títulos se redujeron luego, si bien aún podían detectarse a los 24 meses. La formación de estos anticuerpos fue similar en los dos primeros grupos, con más del 86% de los pacientes con títulos positivos en ambas cohortes, y títulos similares, sin diferencias entre los participantes evaluados en la fase a doble ciego que recibieron la forma comercial del fármaco o aquellos tratados siempre con la forma genérica.



Figura 1. Reclutamiento y seguimiento de los participantes del estudio.

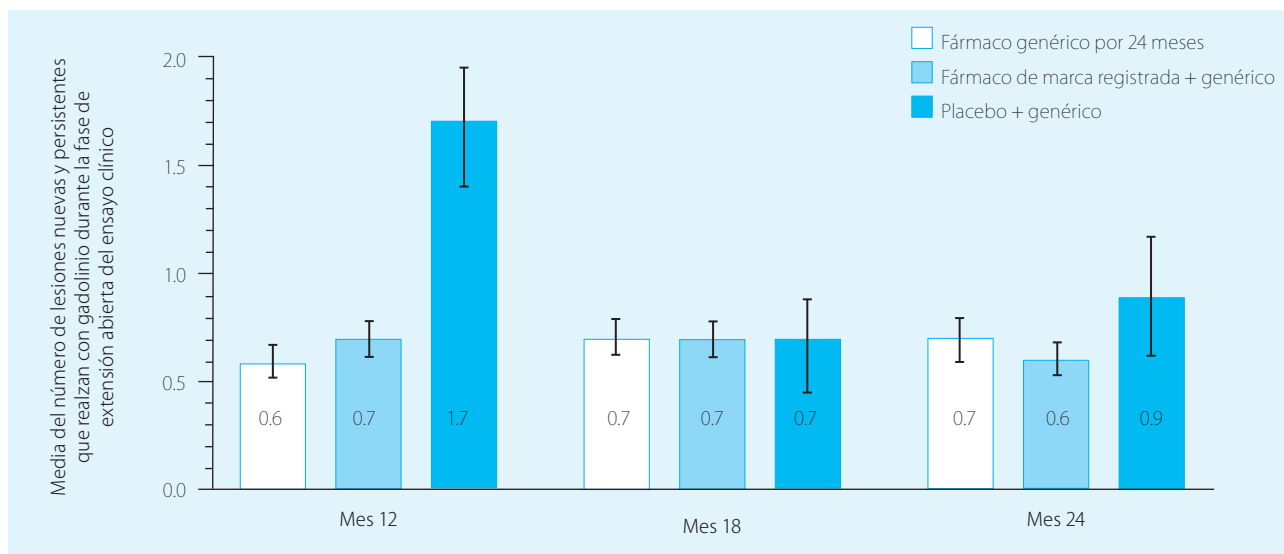


Figura 2. Número de lesiones que realizan con gadolinio.

## Discusión y conclusiones

En el presente artículo se describieron los resultados de la fase de extensión abierta de 15 meses del ensayo clínico GATE, que demostró que la eficacia y la seguridad de la forma genérica del acetato de glatiramer se mantienen hasta por 2 años, en tanto que el cambio de la marca registrada por la forma genérica también se asocia con eficacia y seguridad. La tasa anual de recidiva en los pacientes tratados con la forma genérica por 24 meses fue de 0.25, similar a la informada en ensayos clínicos en los que se usó la forma comercial. La eficacia sobre los parámetros evaluados con la RMN fue clara en pacientes que habían recibido previamente placebo, con efectos en el número de lesiones nuevas y persistentes en las imágenes T2 desde los 18 meses del inicio de la investigación original, cuando los participantes habían recibido acetato de glatiramer genérico por 9 meses. Este fenómeno reproduce los hallazgos previos, que señalaron que es posible observar beneficios en la RMN luego de 6 meses de terapia con acetato de glatiramer. La mejoría en estos parámetros fue similar en los grupos que habían recibido acetato de glatiramer durante la fase a doble ciego, por lo que los autores consideran que el cambio de la forma comercial a la genérica no afecta la eficacia en pacientes con EMRR.

En casi todos los participantes se identificaron anticuerpos contra el fármaco, con picos a los 3 meses de terapia, y se informó que están presentes incluso durante 15 años de tratamiento con acetato de glatiramer, pero no afectan

la eficacia o la seguridad del compuesto. La incidencia de aparición de estos anticuerpos y los títulos fueron similares entre los sujetos que recibieron inyecciones con las formas comerciales y los tratados con la forma genérica. La modificación del esquema con el primer compuesto por el segundo no se asoció con la variación de los títulos, por lo que se sugiere que la inmunogenicidad de las formulaciones genéricas es similar a la de las marcas comerciales.

Los autores concluyen que en el estudio GATE se demostró la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del acetato de glatiramer genérico en pacientes con EMRR, sobre la base de un ensayo clínico diseñado específicamente para este fin. En la fase de extensión se observó que es posible cambiar el tratamiento de la forma con marca comercial por la genérica, sin que se modifique la eficacia, la seguridad o la tolerabilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/155145](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/155145)