

GLATIRAMERO (Copolímero 1)

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo .

Glatiramero, acetato

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

Copaxone ® 20 mg, 28 viales + 28 ampollas

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

Reducción de la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios con Esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) caracterizada por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores. No está indicado en esclerosis múltiple progresiva primaria o secundaria.

4. Mecanismo de acción:

Glatiramero es una mezcla de polímeros sintéticos de 4 aminoácidos naturales (L-Ala, L-Glu, L-Lys, L-Tyr, 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. El glatiramero actúa inhibiendo la respuesta inmune a la proteína básica de la mielina. En concreto induce la proliferación 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.

5. Posología:

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

B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD. EFICACIA Y SEGURIDAD

La eficacia se ha establecido en tres ensayos clinicos doble ciego, randomizado, controlado con placebo

1º AUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Bornstein	Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, Keilson M, Merriam A, Wassertheil-Smoller S, Spada V, et al.. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis.N Engl J Med. 1987 Aug 13;317(7):408-14.
Johnson	Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB.Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group.Neurology. 1995 Jul;45(7):1268-76.
Comi	Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-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. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001 Mar;49(3):290-7.

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	VARIABLE PRINCIPAL DE RESULTADO	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
Bornstein 1987 n=50 EDSS basal no >6 EM recurrente-remittente	A) Acetato de glatiramer 20mg/día (n=25) A), B) Administración Subcutánea diarias durante 2 años. Tiempo medio de seguimiento de 2 años	B) Placebo (n=23, 2 pacientes se retiraron)	<ol style="list-style-type: none"> proporción de pacientes libres de recaídas frecuencia de los brotes cambios en la escala del estado de incapacidad de Kurtzke respecto al periodo basal tiempo hasta la progresión 	<ol style="list-style-type: none"> 56% 16 brotes/año (promedio:0.6) proporción de pacientes con progresión de la enfermedad según variación en escala Kurtzke: 20% 	<ol style="list-style-type: none"> 26% 62 brotes/año (promedio:2.7) 48% 	<ol style="list-style-type: none"> A)vs B) existe diferencia significativa (p=0.036), NNT:3.3. Glatiramer aumenta la probabilidad de que el paciente esté libre de enfermedad. el riesgo ajustado de padecer exacerbaciones es 4,6 veces más alto con grupo placebo que en el de glatiramer p=0.064, NNT:3.5, glatiramer aumenta la probabilidad de que no disminuyera la escala de incapacidad (p=0.003) <p>RAMS: reacciones en el sitio de inyección fue significativamente mayor en los pacientes tratados con glatiramer (dolor, tumefacción y prurito)</p>
Johnson 1995 n=251 EDSS 0-5 EM remittente recidivante	A)20 mg Acetato glatiramer (n=125)	B)Placebo(n=126)	<ol style="list-style-type: none"> número de recaídas porcentaje de pacientes libres de brotes proporción de pacientes con progresión de la enfermedad (incremento en 1 punto en la escala de EDSS que persiste 3 meses) cambios en la escala EDSS a lo largo del estudio 	<ol style="list-style-type: none"> media de recaídas ajustada por covariables:1.19 42/125=33.6% libres progresión:78.4% cambio en escala EDSS 	<ol style="list-style-type: none"> 1.68 34/126=27% 75.4% -0.21±0.99 	<ol style="list-style-type: none"> p=0.007 p=0.098, NNT=15 Glatiramer disminuye el número de brotes diferencia no significativa, NNT=33.33 p=0.023, <p>Nota : Se presentan los resultados del análisis por intención de tratar.</p>

	<p>A), B) Administración Subcutánea diaria. Tiempo medio de seguimiento de 2 años</p>		<p>basal/final:- 0.05±1.13</p>	<p>No hay diferencia con placebo en el tiempo al primer brote, pacientes libres de progresión, ni índice de deambulaci3n. Posteriormente se hizo una fase de seguimiento abierto de 6 a1os, se incluyeron 203 pacientes (99 y7 104 procedentes del grupo glatiramero y placebo respectivamente), de los que terminaron 152. La tasa media de recaídas fue de 1.34 (IC 95%:1.06-1.63) en los pacientes en tratamiento con glatiramero y de 1.98 (IC95%:1.70-2.26) en los tratados con placebo (p=0.002), una reducci3n del 32% en la tasa de recidivas para el grupo de glatiramero.</p>
--	---	--	------------------------------------	---

<p>Comi 2001 n=239, Escala Ampliada del estado de incapacidad basal=0-5 EM con recaídas y remisiones</p>	<p>A): 20 mg Acetato glatiramero (n=119) Retiradas (n=7)</p>	<p>B) Placebo (n=120) Retiradas (n=7)</p>	<p>1. número total de lesiones captantes en T1 en Resonancia Magnética 2 número de nuevas lesiones realizadas 3. % de cambios de volúmenes en las lesiones potenciadas en T2 4. % medio de exámenes sin lesiones con realce (exámenes inactivos)</p>	<p>1. 26.0 2. 9.4 (media) 3. 12.3% 4. 35,8%±2.9</p>	<p>1. 36.8 2. 13.5 3. 20,6% 4. 28.7±2.8</p>	<p>1. La reducción media en el número total de lesiones realizadas en el grupo de glatiramero , en comparación con grupo placebo, fue de -10,8 (IC 95%=-18 a -3.7, p=0.003), lo que representó una disminución del 29%. 2 p=0.003 3. reducción en la carga de la enfermedad (determinada por la mediana de la variación del volumen de las lesiones en T2 entre el periodo basal y final del estudio) del 40% (p=0.0011), NNT=12 4. p=0.04, NNT=14 Nota : Principales RAMs reacciones locales en el sitio de inyección e inyecciones sistémicas inmediatamente posteriores a la administración. La proporción de pacientes con al menos uno de estos episodios fue del 37.8% en el grupo de glatiramero y del 13.3% en el grupo placebo</p>
<p>A) y B Administración Subcutánea diaria durante 9 meses</p>						

Ensayo clínico prospectivo, no aleatorizado y abierto en el que se compara frente a otras alternativas disponibles

1º AUTOR

Khan

Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA, Garbern JY, Lewis RA, Lisak RP.

A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a (Avonex), IFNbeta-1b (Betaseron), and glatiramer acetate (Copaxone) on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis.

Eur J Neurol. 2001 Mar;8(2):141-8

CITA BIBLIOGRAFICA

AUTOR, AÑO		TRATAMIENTO		RESULTADOS			
		Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Significación estadística
Khan 2001 n=156, EAEI≤4 EMRR		A)20 mg Glatiramer SC diario(n= 42) B) 6 MIU IFNB-1ª IM una vez por semana(n=40) C)8MIU IFNB-1 b SC días alternos (n= 41) A), B), C) administrados durante 12 meses	C) No tratados (n=33)	1. tasa de recaídas después de 12 meses 2. variación en la puntuación media de EAEI 3. %pacientes libres de recaídas	1. A)0.62 B)0.85 C)0.61 2 A)-0.31 B)+0.11 C)-0.18 3. A)16(38,1%) B)8(20%) C)16(39%)	1. 0.97 2. +0.21 3. 5(15.2%)	1. En comparación con los no tratados, los que recibieron IFNB-1 b y glatiramer tuvieron una reducción significativa de la tasa de recaídas (p=0.002, p=0.003, respectivamente), mientras que no lo mostró (p=0.309)IFNB-1 a 2. no tratados frente a IFNB-1 b p=0.010, frente a glatiramer P=0.001, frente a IFNB-1 a p=0.512 (NS) 3. En comparación con los pacientes no tratados, la % de pacientes libres de enfermedad fue significativamente mayor (p=0.037, 0.038, respectivamente) 4. Durante el primer semestre no hubo reducciones significativas en la tasa de recaídas en ninguno de los grupos. Sin embargo, durante el segundo semestre, en comparación con los pacientes no tratados, sólo hubo reducción significativa en la tasa de recaídas en los tratados con glatiramer (p=0.004)

Metaanálisis de los 3 ensayos clínicos mencionados para valorar la eficacia de glatiramero frente a placebo:

1º AUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Fillipi	Fillipi M, Comi G, Wolinsky JS, Johnson K, Millers AE. M-Analysis of three double-blind, placebo-controlled clinical trials. J Neuro Sci 2001; 187 (Suppl):5460.

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo
Fillipi 2001 n=540 EAEI basal no >6 EM recurrente- remittente	A) Acetato de glatiramero 20mg/día SC (n=269)	B) Placebo (n=271)	1. tasa media anual de recidivas ajustada	1. 0.76 ± 1.33	1. 1.02 ± 1.17	1. A) vs B) existe diferencia significativa (p=0.004) En el modelo final, el análisis basado en los datos conjuntos reveló que el efecto de los tratamientos en los 3 estudios resultó estadísticamente significativo: la diferencia media en las medias ajustadas de la tasa anualizada de recidiva entre los grupos placebo y glatiramero fue de 0.31 (IC 95%: 0.10-0.52; p=0.004), lo que representa una reducción del 27% en la tasa anual de recidivas a favor de glatiramero.

Evaluación de fuentes secundarias

Criterios de utilización de Copaxone del Comité Asesor para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Servicio Andaluz de Salud. 3 Diciembre 2002:

Criterios de tratamiento: Diagnóstico definido de EMRR, edad mayor de 18 años, EDSS $\leq 5,5$, haber presentado al menos dos exacerbaciones durante los dos últimos años previos a la instauración del tratamiento.

Para esta fase de la enfermedad indican que pueden utilizarse cualquiera de los 4 medicamentos autorizados: Betaferon, Avonex, Rebbif, Copaxone®.

Criterios para no administrar Glatiramer: en las formas progresivas, pacientes con EM que presenten una enfermedad intercurrente que pudiera alterar el correcto cumplimiento del tratamiento o redujera sustancialmente la esperanza de vida, tales como: demencia, alcoholismo o drogadicción, neoplasia, hipersensibilidad al medicamento o excipiente, epilepsia no controlada, otras enfermedades crónicas. Alteraciones analíticas de función hemática, renal y hepática. Y embarazo o negativa a medidas anticonceptivas o lactancia.

Criterios para la retirada del fármaco: incapacidad debida a brotes con secuela en el último año de tratamiento, ≥ 2 puntos en la escala EDSS. Empeoramiento progresivo de la EDSS ≥ 1 punto en los últimos 6 meses. Tratamiento de 3 o más ciclos de corticoides o ACTH en un periodo de un año. Demencia, alcoholismo, drogadicción, neoplasia u otras enfermedades crónicas. Mal cumplimiento del tratamiento ($\geq 25\%$ incumplimiento). Toxicidad grave debida al fármaco (grados III y IV). Planificación de embarazo o confirmación del mismo. En caso de lactancia, Aparición de epilepsia no controlada.

Criterios de utilización de Copaxone del Comité Asesor para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Ministerio de Sanidad. Insalud. 25 Abril 2002:

Criterios de tratamiento: Diagnóstico de EMRR, edad mayor o igual a 18 años, 6 meses de evolución desde el primer síntoma de la enfermedad, EDSS $\leq 5,5$, haber presentado al menos dos exacerbaciones durante los 3 últimos años.

No establece criterios por los que glatiramer es de elección frente a otros tratamientos de EMRR.

Criterios para no administrar Glatiramer: formas benignas de la enfermedad, pacientes con enfermedad intercurrente que pudiera alterar el correcto cumplimiento del tratamiento, tales como: hipersensibilidad a glatiramer o manitol, epilepsia refractaria grave, depresión grave o idea de suicidio. Alteraciones analíticas de función hemática, renal y hepática. Y si negativa a medidas anticonceptivas, 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 de suicidio, incumplimiento $>25\%$, toxicidad grave, planificación de embarazo o confirmación del mismo. En caso de lactancia, aparición de epilepsia no controlada o hipersensibilidad.

Cambios a otro tratamiento: por reacción adversa, ineficacia, preferencia de uso (debido a la administración, frecuencia, conservación del fármaco) o por evolución a la fase progresiva.

SEGURIDAD:

Descripción de los efectos secundarios más significativos:

La reacción adversa más frecuente es la reacción en el lugar de inyección (82% en los pacientes tratados con glatiramero vs 48% placebo). La reacción cursa con al menos uno de los siguientes síntomas: eritema, dolor, tumefacción, edema, inflamación e hipersensibilidad.

También se ha descrito reacción inmediata post-inyección, que cursa con vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. Esta reacción normalmente desaparece después de varios minutos. Se ha descrito en el estudio pivotal en un 47% de los pacientes tratados versus 29% en el grupo placebo, y fue de un 24% en todos los pacientes tratados en todos los estudios con copaxone.

Los efectos adversos que se produjeron en al menos un 2% de los pacientes tratados y que fueron más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: artralgias, exantemas, sudoración, linfadenopatías, temblor, edema periférico, edema facial y síncope.

Tras comercialización se ha descrito por más de un 3% astenia, náuseas, hipertensión y cefalea.

Raramente se han comunicado reacciones anafilactoides, alérgicas y convulsiones.

Reacción adversa (RA)	Estudios que lo evalúan	% RA grupo tratamiento	% RA grupo control
reacción en el lugar de inyección	Johnson 1995	90	59
	Johnson 2000	2.4	0.9
reacción inmediata post-inyección	Johnson 1995	15,2	3,2
reacción en el lugar de inyección y/o reacción inmediata post-inyección	Comi 2001	37.8	13.3

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste/tratamiento día: 31,16 €

Coste/tratamiento mensual: 934,94 €

Coste/tratamiento anual: 11219,28 €

Comparación del coste anual con otras alternativas:

	Betaferon® (Interferon beta 1b)	Avonex® (Interferon beta 1a)	Rebif 22® (Interferon beta 1a)	Rebif 44® (Interferon beta 1a)	Copaxone20 mg® (Acetato de

					glatiramero)
Posología	1 vial cada 2 días	1 vial/semana	1 jeringa 3 veces/semana	1 jeringa 3 veces/semana	1 vial/día
Envase	15 viales	4viales	12 jeringas	12 jeringas	28 viales
Precio/envase (euros)	845,16	872,46	853,7	1.243.2536	872,61
Coste tratamiento/año (en euros)	10141,92	10469,52	10244.5	14.916	11219,28

Coste eficacia:

Considerando como variable principal conseguir un paciente libre de recaída en dos años y teniendo en cuenta los datos del estudio Johnson 1995:

NNT	Coste tratamiento completo	Coste eficacia
15	934,94 € * 24 meses= 22.438,54€	336.578€ cuesta conseguir un paciente libre de recaída en 2 años

F. CONCLUSIÓN

Glatiramero es una nueva alternativa eficaz en el tratamiento de la EMRR, con un mecanismo de acción diferente al de los interferones. Ha demostrado reducir el número total de lesiones T1 por resonancia magnética, así como reducir las recaídas. Es un fármaco seguro, cuyas reacciones adversas predominantes son reacción local en el sitio de inyección y reacción inmediata tras inyección, la cual desaparece tras varios minutos.

Su eficacia es comparable al de los interferones β . Por lo que se podrían considerar equivalentes terapéuticos en la EMRR en pacientes naive y la selección será en base a:

- ✓ Coste
- ✓ Comodidad de administración

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía propone clasificar el fármaco en la **categoría D, SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas: criterios del Comité Asesor para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.**

Autor del informe: Rosa Ramos Guerrero
Residente de Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario Virgen del Rocío

Fecha de revisión: Julio 2003