

GLATIRAMERO JER 40 MG

Copaxone jer 40 mg c/12

PVL: 703,12 €

Laboratorio: Teva

Solicitado por: ----- (Neurología)

Fecha solicitud: 24/06/2015

Para: Tratamiento de formas recurrentes de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) y sustitución de los pacientes en tratamiento con glatiramero 20 mg al día por glatiramero 40 mg tres veces a la semana.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 15/12/15

- ☒ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- ☐ Uso restringido (ver comentario)
- ☐ Se desestima para su uso en el HURH
- ☐ A valorar por Director Gerente

Comentario: Se recomienda que, antes de sustituir el tratamiento con glatiramero 20 mg al día por glatiramero 40 mg tres veces a la semana, se informe al paciente que se desconoce si la eficacia terapéutica de ambas pautas son equivalentes y que a pesar de disminuir el número de inyecciones, en cada inyección se administra el doble de dosis que con la pauta previa, por lo que la tolerancia de cada inyección individual podría ser inferior. De acuerdo a esta información, el paciente debe valorar la mayor comodidad del tratamiento frente a la incertidumbre de su eficacia y seguridad comparativa frente al tratamiento previo.

GENERALIDADES¹⁻³

El acetato de glatiramero (AG) es un inmunomodulador utilizado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) cuyo mecanismo de acción no está claramente establecido. Es una mezcla de polipéptidos sintéticos que contiene cuatro aminoácidos naturales (Ac. L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina), con peso molecular medio entre 5.000 y 9.000 daltons y antigénicamente similar a la proteína básica de la mielina.

Es un fármaco con cerca de dos décadas de experiencia clínica con la pauta posológica de 20 mg administrado por vía subcutánea una vez al día y lleva comercializado en España desde 2004. En Estados Unidos ha finalizado su patente este año y ya se ha comercializado una especialidad de AG equivalente (Glatopa®) con la misma pauta posológica de 20 mg una vez al día. El laboratorio propietario del fármaco original ha comercializado este año una nueva presentación de AG que contiene el doble de dosis (40 mg en vez de 20 mg) para administrar tres veces por semana en lugar de una vez al día una dosis total semanal de 120 mg en vez de 140 mg. La comercialización del mismo fármaco con pautas posológicas más cómodas cuando está a punto de caducar su patente es una estrategia conocida de los propietarios de fármacos originales para prolongar la vida útil de su producto frente a los nuevos competidores.

La presentación de AG 40 mg se ha comercializado sólo con una indicación autorizada de las dos indicaciones terapéuticas autorizadas que tiene la presentación de AG 20 mg. Ambas están indicadas en EM remitente, recurrente (EMRR), mientras que la presentación de AG 20 mg también está indicada tras un primer brote.

Alternativas

Acetato de glatiramero 20 mg por vía subcutánea una vez al día.

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

No se han localizado ensayos clínicos que comparen la eficacia de las pautas posológicas de AG 40 mg tres veces a la semana (AG40) y AG 20 mg una vez al día (AG20). Los datos de eficacia de pauta AG40 para el tratamiento de la EMRR se basan en un único ensayo (GALA) frente a placebo⁴. Hay ensayos previos que comparan las dosis de 20 y 40 mg, pero con la misma pauta posológica de una vez al día⁵⁻⁶. Respecto a los

datos frente a glatiramero genérico, recientemente se ha publicado un ensayo clínico que compara el genérico frente al original con la misma pauta de 20 mg una vez al día.

En el ensayo doble ciego GALA, que compara AG40 frente a placebo, se aleatorizan a 1.404 pacientes en proporción 2:1 a AG40 o placebo y se valora su eficacia a los 12 meses⁴. Se incluyen a pacientes con EMRR con una EDDS $\leq 5,5$ (EDDS media de 2,8) y al menos una recaída en los últimos 12 meses, al menos 2 recaídas en los últimos 24 meses o una recaída entre 12 y 24 meses y al menos una lesión captante de Gd en T1 en los últimos 12 meses. En el grupo con AG40 se observó una disminución del 34% en la tasa anualizada de recaídas (TAR) frente a placebo (0,33 con AG40 vs 0,51 con placebo; RR= 0,66; IC95%: 0,54 a 0,80). Se observó también una reducción del 44,8% en el número acumulado de lesiones de Gd en T1 y del 34,7% en lesiones nuevas/crecientes en T2 frente a placebo. El laboratorio presenta, en forma de resúmenes de congreso, un meta-análisis y un modelo predictivo de respuesta con comparaciones indirectas de los datos del ensayo GALA frente a los ensayos previos de pautas de AG20 frente a placebo, en los que se concluye que la eficacia de ambas pautas posológicas deben tener una eficacia similar. Sin embargo, ante la falta de datos directos, es necesario interpretar con precaución estos resultados, debido a las diferencias que hay entre estos ensayos, como la mayor TAR de los pacientes incluidos en ensayos previos (TAR 0,59 con AG20 vs 0,84 con placebo).

Sí que hay ensayos clínicos previos que han comparado las dosis de 20 y 40 mg, pero ambas administradas una vez al día⁵⁻⁶. En un ensayo preliminar se aleatorizan a 90 pacientes a 20 ó 40 mg al día durante 9 meses para investigar si hay una mayor eficacia al duplicar la dosis a 40 mg al día y se observa una tendencia favorable de la dosis superior a una reducción del 38% ($p=0,09$) en el número de lesiones de Gd y de pacientes libres de recaída⁵. En ensayo posterior con mayor potencia estadística, se aleatorizan a 1.155 pacientes a 20 ó 40 mg al día durante 12 meses y no se observan diferencias en la TAR a los 12 meses entre ambos grupos, de 0,33 con 20 mg y de 0,35 con 40 mg (RR=1,07; IC95%: 0,88-1,31)⁶.

Con una especialidad genérica, aún no comercializada, se ha publicado recientemente el ensayo GATE⁷, aleatorizado, doble ciego de equivalencia, que compara glatiramero genérico, glatiramero de marca y placebo en 794 pacientes en proporción 4,3:4,3:1. Se define la variable principal como el número de lesiones captadoras de gadolinio en los meses 7 a 9 y se utiliza el brazo placebo para confirmar la sensibilidad del ensayo. Al finalizar el ensayo, la media del número de lesiones es menor con ambas especialidades que con placebo (ratio: 0,488; IC95%: 0,36-0,65) y el ratio del glatiramero genérico frente a la marca fue de 1,095, con un IC95%: 0,883 – 1,360, dentro del margen preestablecido de equivalencia de 0,727 a 1,375. El ensayo no tiene potencia suficiente para detectar diferencias en TAR (0,31 para genérico, 0,40 para la marca y 0,38 para placebo, con IC superponibles).

Seguridad

El perfil de seguridad reflejado en la ficha técnica de Copaxone® 40 se basa fundamentalmente en los datos de experiencia previa con AG20, ya que los datos de seguridad con la administración del doble de dosis tres veces a la semana son muy limitados. Las reacciones más frecuentes son las reacciones en el lugar de inyección y las notificadas con mayor frecuencia con glatirámico que con placebo fueron eritema, dolor, tumefacción, prurito, edema, inflamación e hipersensibilidad. Se describe como reacción inmediata post-inyección la presenta al menos uno de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia².

En el ensayo que compara la administración de glatiramero de 40 mg con 20 mg, ambos una vez al día durante 12 meses en 1.155 pacientes, la incidencia de discontinuación de tratamiento por efectos adversos fue superior en el grupo de 40 mg que en el de 20 mg (9% vs 4,8% respectivamente) y no se destacan otras diferencias en la incidencia de reacciones adversas concretas⁶.

En el ensayo GALA que compara glatiramero 40 mg cada tres días frente a placebo en 1.404 pacientes, la discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue de 3% con AG40 frente al 1,3% en el grupo placebo. La incidencia de reacción en el lugar de inyección fue del 35,2% con AG40 frente al 5,0% con placebo, siendo las reacciones más comunes eritema (20,9%), dolor (10,4%) y prurito (5,9%)⁴.

En el ensayo clínico abierto GLACIER se comparan la seguridad y comodidad de las pautas posológicas de 40 mg tres veces por semana (AG40) y AG 20 mg al día (AG20) durante 4 meses⁸. Se aleatorizan a 209 pacientes

en tratamiento previo con AG 20 mg al día a continuar con el mismo tratamiento o a cambiar a AG 40 mg tres veces por semana. Al cabo de 4 meses se evalúan la variable de seguridad incidencia de eventos adversos relacionados con la inyección (EARI), cuestionario MSIS-29 (impacto de EM en bienestar físico y psicológico) y cuestionario TSQM-9 de comodidad. La media de años en tratamiento previo con AG20 de los pacientes incluidos era de 6,6 y 6,9 años en los grupos de AG20 y AG40 respectivamente. Durante los 4 meses del ensayo la discontinuación del tratamiento fue del 3% en el grupo de AG20 y del 6,5% en el grupo AG40. La incidencia de EARI fue un 50% inferior en el grupo en el que se administraban menos inyecciones (70,4 vs 35,3 eventos al año con AG20 y AG40 respectivamente), sin embargo la proporción de pacientes con al menos un EARI fue similar entre ambos grupos (56,4% con AG20 vs 58,3% con AG40). La mayoría de los EA fueron reacciones en el lugar de inyección y hubo 4 casos de necrosis en el lugar de inyección y un caso de atrofia con AG40 frente a ningún caso con AG20. Otras reacciones en el lugar de inyección que se notificaron más en el grupo de AG40 fueron sequedad (48/108 vs 0/101) y decoloración (9/108 vs 4/101). En el estudio no se describen la incidencia de efectos adversos graves de ambos tratamientos, ya que clasifican los efectos adversos sólo en dos categorías: leves y moderado-graves, sin diferenciar los graves de los moderados. No se observaron diferencias significativas en la escala MSIS-29 y sí en la escala de comodidad, con un incremento de 10 puntos en el grupo AG40. En este ensayo no se evalúan variables de eficacia.

COSTE

En la siguiente tabla se compara el coste neto anual por paciente de las dos pautas de glatiramero.

Presentación	Pauta posológica	Nº dosis/año	Coste anual	Diferencia	
				Absoluta	Relativa
AG 40 mg	Tres por semana	156	----- €	--	--
AG 20 mg	Una al día	365	-----	-----	-----

Actualmente hay -- pacientes en el HURH en tratamiento con AG 20 mg, -- de ellos en EMRR y -- en pacientes con un primer brote. El consumo del último año ha sido de ----- €, por lo que el cambio de una especialidad por otra supondría una disminución anual de coste de ----- € en el HURH.

Es importante tener en cuenta también que la comercialización de una nueva especialidad genérica o biosimilar supone una importante disminución del coste del fármaco y que ya existe una especialidad genérica de AG 20 mg comercializada en EEUU. Se podría estimar una disminución anual del coste de glatiramero de ----- € en el HURH, en caso de que se comercializara en España una especialidad genérica de AG 20 mg y se aplicara la misma disminución de coste observada con el último biosimilar incluido en el hospital (infiximab). Así, la diferencia estimada de coste anual para el HURH sería de ----- € entre AG40 y AG20 en caso de que se comercialice la especialidad genérica.

CONCLUSIONES

- Existe incertidumbre de que la eficacia de la nueva pauta posológica de AG 40 mg tres veces por semana sea equivalente a la pauta de 20 mg una vez al día. Esta nueva pauta sólo se ha evaluado frente a placebo y no hay datos directos que lo comparen frente a la pauta de 20 mg una vez al día. Se han comparado las dosis de 20 mg y 40 mg con la misma posología de una vez al día y no se han observado diferencias relevantes de eficacia.
- Los datos de seguridad de AG40 son muy limitados y se desconoce si la incidencia de efectos adversos graves y menos frecuentes pudiera ser superior a los descritos con la experiencia previa con la administración de la mitad de dosis.
- El número de administraciones necesarias con la pauta de 40 mg tres veces a la semana disminuye un 57% respecto a la pauta de una vez al día y consecuentemente, el número de reacciones relacionadas con la inyección. En el ensayo abierto GLACIER se observó una disminución del 50% en el grupo en el que se administraban menos inyecciones (70,4 vs 35,3 eventos al año con AG20 y AG40 respectivamente), sin

embargo la proporción de pacientes con al menos una reacción fue similar entre ambos grupos (56,4% con AG20 vs 58,3% con AG40).

- El coste del tratamiento con la pauta AG40 es un -----% inferior respecto al coste de la pauta actual. El cambio de la pauta AG20 a AG40 limitaría el beneficio económico que se obtendría por la bajada de coste tras la comercialización de una especialidad genérica de AG20.

REFERENCIAS

1. Ficha técnica de Copaxone 40®.
2. Ficha técnica de Copaxone 20®.
3. Glatopa® FDA Label information. En: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo
4. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):705-13. doi: 10.1002/ana.23938. Epub 2013 Jun 28. PubMed PMID: 23686821.
5. Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M; 9006 Study Group. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):939-44. PubMed PMID: 17372130.
6. Comi G, Cohen JA, Arnold DL, Wynn D, Filippi M; FORTE Study Group. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jan;69(1):75-82. doi: 10.1002/ana.22316. PubMed PMID: 21280077.
7. Cohen J, Belova A, Selmaj K, Wolf C, Sormani MP, Oberyé J, van den Tweel E, Mulder R, Koper N, Voortman G, Barkhof F; Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence With Copaxone (GATE) Study Group. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2015 Oct 12:1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2154. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26458034.
8. Wolinsky JS, Borresen TE, Dietrich DW, Wynn D, Sidi Y, Steinerman JR, Knappertz V, Kolodny S; GLACIER Study Group. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):370-6. doi: 10.1016/j.msard.2015.06.005. Epub 2015 Jun 14. PubMed PMID: 26195058.
9. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS; Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology*. 2001 Dec;57(12 Suppl 5):S16-24. PubMed PMID: 11902590.