

# Estudio de seguridad y farmacodinamia comparativa del efecto del acetato de glatiramer de prueba y de referencia (Probioglat® y Copaxone®) sobre respuesta Th1, Th2 y sVCAM en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente

*Safety and pharmacodynamics comparative study to evaluate the effect of glatiramer acetate (Probioglat® and Copaxone®) study drug and reference over response Th1, Th2 and sVCAM in patients with Relapsing-Relmitting Multiple Sclerosis*

Ruiz Sandoval José Luis,\* López-Ruiz Minerva,<sup>†</sup> Barroso-Rodríguez Noé,<sup>‡</sup>  
Cantú-Brito Carlos,<sup>§</sup> Violante-Villanueva Arturo,<sup>||</sup> Hernández-Hernández Marisela,<sup>¶</sup>  
Molina-Pérez Aarón,<sup>\*\*</sup> Revilla-Belfri Jorge<sup>\*\*</sup>

\* Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jal.

<sup>†</sup> Hospital General, México, D.F.

<sup>‡</sup> Hospital Médica Sur, México, D.F.

<sup>§</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>||</sup> Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

<sup>¶</sup> Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, México, D.F.

<sup>\*\*</sup> Probiomed, S.A. de C.V., México, D.F.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El acetato de glatiramer es un tratamiento aprobado en la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto del acetato de glatiramer de prueba sobre los niveles de linfocitos T CD4+ con fenotipo Th1 y Th2 en comparación con el del acetato de glatiramer de referencia en pacientes con EMRR durante cuatro meses.

**MÉTODOS:** Estudio multicéntrico, comparativo, longitudinal y prospectivo con evaluador ciego. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los dos acetatos de glatiramer en una proporción de 1:1. Los pacientes fueron invitados a continuar en tratamiento durante 24 meses adicionales.

**RESULTADOS:** Un total de 51 pacientes fueron incluidos: 28 (55%) del género femenino, edad promedio de 35 años, 26 al grupo del acetato de glatiramer de prueba y 25 al grupo de referencia. No hubo diferencias significativas de edad, género o características clínicas basales entre los grupos. Al comparar los niveles basales contra los de final de tratamiento, se observó en ambos grupos una disminución en los niveles séricos de IFN $\gamma$  (respuesta tipo Th1) y un incremento en los niveles de IL-10 (respuesta tipo Th2). Probioglat® generó una respuesta tipo Th2 (antiinflamatoria) comparable a la de Copaxone®. El análisis de los resultados de los niveles de sVCAM mostró poca modificación a lo largo del tratamiento tanto para el medicamento de prueba como para el de referencia. La presencia de anticuerpos anti-glatiramer sólo se observó en un paciente tratado con el acetato de glatiramer de referencia. Los eventos adversos asociados al uso de ambos medicamentos son también comparables tanto en frecuencia como en severidad.

**CONCLUSIÓN:** La respuesta inmune generada por ambas moléculas es similar, lo que sugiere una bioequivalencia, al menos en estos parámetros, para ambos compuestos.

**Palabras clave:** Acetato de glatiramer, esclerosis múltiple, sVCAM, interleucinas, Th1, Th2.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Glatiramer acetate is a treatment approved in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS).

**OBJECTIVE:** To evaluate the effect of study glatiramer acetate on CD4 + T lymphocytes levels with Th1 and Th2 phenotype compared with the reference glatiramer acetate in patients with RRMS for 4 months.

**Correspondencia:** José Luis Ruiz Sandoval.  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital No. 278,  
Col. El Retiro, Torre de Especialidades 8vo. Piso, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44280.  
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx

Artículo recibido: Julio 1, 2013.  
Artículo aceptado: Septiembre 11, 2013.

**METHODS:** Multicenter, comparative, longitudinal and prospective blinded investigator. Patients were randomized to one of two glatiramer acetate in a 1:1 ratio. Patients were invited to continue treatment for 24 additional months.

**RESULTS:** A total of 51 patients were included: 28 (55%) were female, mean age of 35 years, 26 to group test glatiramer acetate and 25 to the reference group. There were no significant differences in age, gender and baseline clinical characteristics between groups. Comparing baseline against the end of treatment, it was observed in both groups decreased serum levels of IFN $\gamma$  (Th1 response) and an increase in levels of IL-10 (Th2 response). Probioglat® generated a Th2 response (anti-inflammatory) comparable to Copaxone®. The results over sVCAM levels showed few change after drug treatment of both test and for the reference. Antibodies anti-glatiramer acetate was observed in one patient treated with reference glatiramer acetate. Adverse events associated with the use of both drugs are also comparable in frequency and severity.

**CONCLUSION:** The immune response generated by both molecules is similar, suggesting bioequivalence, at least in these parameters, for both compounds.

**Key words:** Glatiramer acetate, multiple sclerosis, sVCAM, interleukines, Th1, Th2.

## INTRODUCCIÓN

El acetato de glatiramer es un polímero sintético de peso molecular medio de 6.4 KD y una longitud promedio de 45 a 100 aminoácidos constituido por L-alanina, L-lisina, L-glutámico y L-tirosina. No se han realizado estudios de farmacocinética del acetato de glatiramer, ya que la evidencia limitada en voluntarios sanos indica que después de la administración subcutánea del medicamento, éste se degrada rápidamente a aminoácidos libres y a pequeños oligopéptidos en el tejido subcutáneo. Debido a su alta polaridad y natural hidrofilia, el acetato de glatiramer no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que ejerce sus mayores efectos inmunológicos en la periferia.<sup>1-3</sup>

La farmacodinamia del acetato de glatiramer se ha evaluado a través de su potencial inmunomodulador que está basado en su efecto sobre células específicas del sistema inmune que responden a la proteína básica de mielina (MBP, por sus siglas en inglés) y otros posibles antígenos de la mielina. Cuatro mecanismos identificados son:

1. Competencia por la unión del acetato de glatiramer vs. MBP a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés).
2. Competencia de unión del complejo acetato de glatiramer-MHC vs. complejo MBP/MHC al receptor de célula T.
3. Activación e inducción de tolerancia de células T específicas contra MBP.
4. Inducción de células Th2 reguladoras.<sup>3</sup>

La evaluación farmacodinámica para este estudio se realiza con base en el efecto que tiene el acetato de glatiramer sobre la capacidad que tienen los fenotipos de los linfocitos T CD4+ (Th1 y Th2) en sintetizar diferentes conjuntos de citocinas (mismas que les confieren la capacidad de realizar diferentes funciones); de esta forma el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) es reconocido como la citocina característica de los linfocitos Th1, mientras que la IL-10 es una de las citocinas características de los linfocitos Th2. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del acetato de glatiramer de prueba sobre los niveles de linfocitos T CD4+ con fenotipo Th1 y Th2 en compa-

ración con el del acetato de glatiramer de referencia en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) durante cuatro meses de tratamiento.

## MÉTODOS

El presente estudio fue sometido y aprobado por los distintos comités de ética de los centros participantes y por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Con la consideración de que se trata de un estudio longitudinal, con dos brazos, lo que se espera es una similitud en el comportamiento de las variables durante las distintas visitas en los dos grupos de tratamiento. En el caso de sólo dos mediciones (antes y después), también se espera un comportamiento similar en las variables medidas a los pacientes tratados con ambos fármacos. Para obtener el tamaño de muestra se utilizó el programa G\*Power, con el algoritmo de mediciones repetidas,<sup>5</sup> ya que en este método se espera que cada sujeto sea su propio control (pre-tratamiento vs. post-tratamiento), lo cual significa que gran cantidad de la variación ocasionada por los sujetos se puede eliminar del estudio. En este caso, se espera una correlación entre sujetos de al menos  $r = 0.6$ , una potencia de  $(1-\beta) = 0.80$ , con 0.05 de nivel de significancia y el efecto del tamaño estandarizado medio<sup>6</sup> de 0.16. Este tipo de estudios son llamados "Modelos Mixtos" debido a que el tiempo es un efecto aleatorio,<sup>7</sup> y se puede hacer el análisis ortogonal de los otros factores incluidos en el modelo.

El estudio tuvo una duración de cuatro meses. Se incluyeron 51 pacientes con diagnóstico de EMRR de acuerdo con los criterios de McDonald, que cumplieron con los criterios de selección establecidos en el protocolo y quienes fueron aleatorizados a cualquiera de los dos grupos de tratamiento en una proporción de 1:1.

El consentimiento informado fue obtenido de cada uno de los participantes previo al inicio de cualquier actividad del protocolo.

Se solicitó que los pacientes tuvieran una puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de 0 a 5.5, con lesiones detectadas en la

IRM contrastada con gadolinio y en caso de mujeres con prueba negativa de embarazo.

Los pacientes fueron invitados a continuar en tratamiento durante 24 meses adicionales con el acetato de glatiramer de prueba, en un protocolo autorizado por los Comités de Ética en Investigación y por la COFEPRIS.

#### Tratamiento con acetato de glatiramer

El tratamiento programado consistió en la administración subcutánea de 20 mg de acetato de glatiramer diariamente durante los cuatro meses del estudio. En casos de brotes, el tratamiento de elección fue de acuerdo con el criterio del neurólogo tratante, con base en los lineamientos internacionales aceptados para el manejo de brotes de esclerosis múltiple, sin embargo, se recomendaba la administración de metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 15 mg/kg/día hasta un máximo de 1 g; por tres días, de acuerdo con la severidad del caso y el paciente podría continuar recibiendo el acetato de glatiramer.

#### Escalas neurológicas

Se realizaron las siguientes evaluaciones a los pacientes participantes en el estudio: escala de Kurtzke o EDSS aplicada por el mismo neurólogo en cada una de las visitas programadas para tal efecto.<sup>8</sup> Se realizó también la prueba de nueve hoyos al inicio y al final del estudio. Esta prueba tuvo como objetivo evaluar la coordinación motora que determina también el efecto de tratamiento como parámetro para el control del deterioro neurológico. Se aplicó también el cuestionario para evaluar la calidad de vida (cuestionario de evaluación funcional en esclerosis múltiple – FAMS). Se realizó el cuestionario de depresión de Beck a todos los pacientes incluidos en el estudio al inicio del proyecto y en cada visita.

#### Análisis estadístico

Los datos fueron resumidos por grupo de tratamiento con respecto a las características demográficas y basales, variables farmacodinámicas, de evaluación clínica y de seguridad. Las variables primarias se refieren a la modificación en los niveles de células T CD4+ con fenotipo Th1 y Th2 con base en los niveles de IFN $\gamma$  e IL-10, respectivamente, comparando los niveles basales con los observados a lo largo del estudio en los dos grupos de tratamiento hasta completar las 16 semanas.

Debido a que en ambas variables se identificó una distribución de Poisson, tanto los niveles de IFN $\gamma$  como de IL-10 fueron transformadas a  $4\sqrt{y}$  para normalizarlas. Los resultados se analizaron mediante modelos mixtos lineales, con una estimación de Máxima Verosimilitud. Se tomó la 'Visita', como variable repetida. El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS19®.

Las variables secundarias fueron los resultados de las evaluaciones clínicas realizadas. Se describen también la frecuencia y severidad de los eventos adversos. Las evaluaciones clínicas se analizaron mediante un análisis de mediciones repetidas con el efecto del tratamiento y visita (basal, final) como variable repetida, con el mismo paquete estadístico que las variables primarias.

## RESULTADOS

Las características demográficas (edad, género, peso y talla) y clínicas de los pacientes aleatorizados en los seis centros al inicio del estudio se muestran en la *tabla 1*. Todas estas características fueron similares para ambos grupos de tratamiento; aunque hay un predominio de pacientes del género femenino en el grupo tratado con el acetato de glatiramer de referencia; sin embargo, la diferencia al comparar ambos grupos no fue significativa ( $p = 0.252$ ). Las variables edad, peso y talla mostraron poca variación, con un coeficiente de variación de 5% (para la mayoría de los casos) a 20% (la minoría) en los grupos divididos por género y tratamiento.

#### Resultados de farmacodinamia

Los resultados de la evaluación de farmacodinamia se realizaron a través de la medición de niveles de IFN $\gamma$  (respuesta tipo Th1) y de la IL-10 (respuesta tipo Th2). Los resultados de los niveles de IFN $\gamma$  a lo largo del estudio para los grupos de tratamiento de los dos medicamentos se muestran en la *figura 1*.

Puede observarse que el impacto del acetato de glatiramer en ambos grupos produjo una disminución en los niveles de IFN $\gamma$  a partir del primer mes de tratamiento.

El comportamiento de los niveles de IFN $\gamma$  en los pacientes que recibieron acetato de glatiramer de prueba no tuvo diferencias significativas en ninguno de los meses de tratamiento, con los observados en el grupo de acetato de glatiramer de referencia.

Los resultados de los niveles de IL-10 a lo largo del estudio para los grupos de tratamiento de ambos medicamentos se muestran en la *figura 2*.

En ambos grupos no se observaron cambios significativos como resultado del empleo de acetato de glatiramer. Los niveles medios de IL-10 tanto en los pacientes que recibieron acetato de glatiramer de prueba como aquéllos tratados con acetato de glatiramer de referencia no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

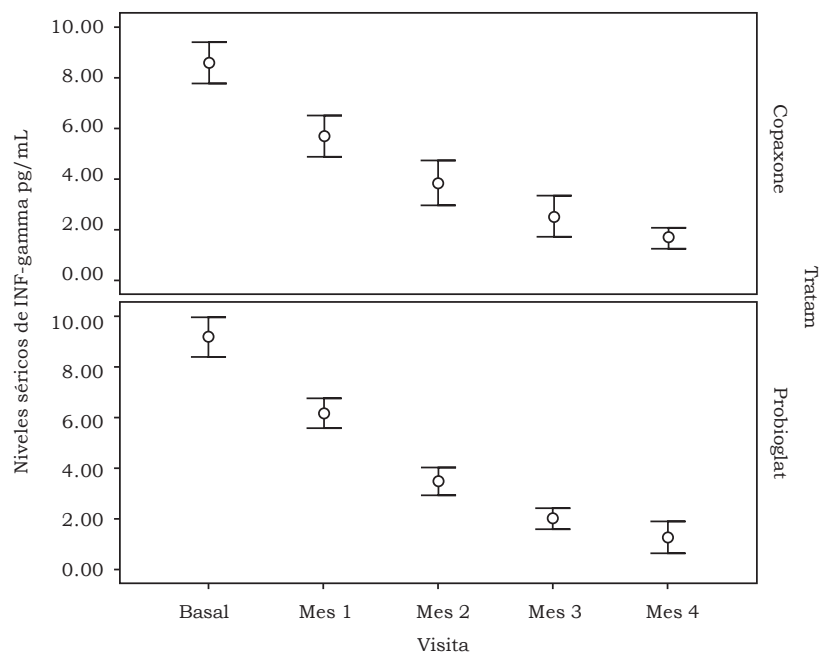
La determinación de estas citocinas se realizó en dos ocasiones, por métodos analíticos, con diferentes grados de sensibilidad. El análisis de los resultados de los niveles de sVCAM mostró poca modificación a lo largo del tratamiento tanto para el medicamento de prueba como para el de referencia.

## RESULTADOS DE SEGURIDAD

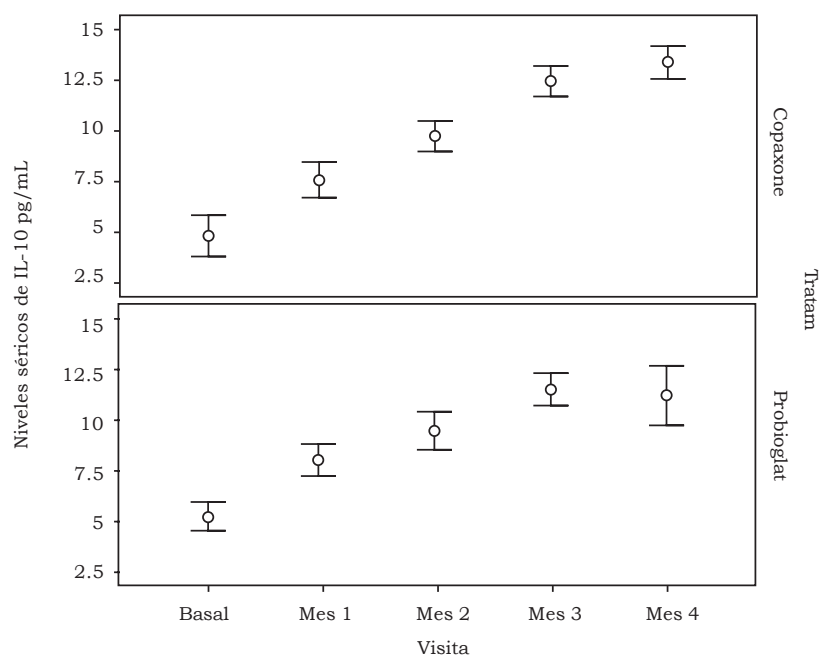
#### Eventos adversos

No se reportaron muertes en el estudio. Tampoco se reportaron casos de eventos adversos serios en los pacientes estudiados que hayan estado relacionados con alguno de los medicamentos del estudio. La hospitalización para el manejo de las recaídas no fue considerado como evento adverso serio.

La proporción de pacientes con al menos un evento adverso fue mayor en el grupo del acetato de glatiramer de referencia (56%) comparado con el grupo del acetato de glatiramer



**Figura 1.** Niveles séricos de IFN $\gamma$  de los pacientes tratados con el acetato de glatiramer de prueba (Probioglat®) y el acetato de glatiramer de referencia (Copaxone®), en las distintas visitas. La prueba de máxima verosimilitud del modelo mixto mostró diferencias entre visitas ( $p = 0.001$ ), pero no entre grupos ( $p = 0.941$ ; Potencia = 0.86).



**Figura 2.** Niveles séricos de IL-10 de los pacientes tratados con el acetato de glatiramer de prueba (Probioglat®) y el acetato de glatiramer de referencia (Copaxone®), en las diferentes visitas. La prueba de máxima verosimilitud del modelo mixto mostró diferencias entre visitas ( $p = 0.001$ ), pero no entre grupos ( $p = 0.81$ ; Potencia = 0.80).

**Tabla 1.** Datos demográficos y clínicos basales.

		Probioglat®	Copaxone®
<b>Número de pacientes</b>		<b>26</b>	<b>25</b>
Edad (años)	Media ± DE	35.96 ± 10.58	34.74 ± 11.68
	Masculino	37.65 ± 12.07	29.81 ± 10.62
	Femenino	34.00 ± 8.64	37.37 ± 11.70
Género	Masculino-n (%)	14 (53.8)	9 (36)
	Femenino-n (%)	12 (46.2)	16 (64)
Peso (kg)	Media ± DE	70.13 ± 16.74	63.95 ± 12.66
	Masculino	77.24 ± 17.53	70.25 ± 10.12
	Femenino	61.83 ± 11.60	60.59 ± 12.88
Talla (cm)	Media ± DE	164.1 ± 10.3	163.7 ± 8.18
	Masculino	168.85 ± 8.50	170.87 ± 7.39
	Femenino	158.58 ± 9.69	159.93 ± 5.76
Evaluación clínica basal	EDSS-(error estándar)	2.56 (0.23)	2.60 (0.23)
	Prueba 9 hoyos derecha-(error estándar)	23.84 (2.25)	20.40 (2.25)
	Prueba 9 hoyos izquierda-(error estándar)	23.08 (2.35)	26.76 (2.35)
	Índice Beck-(error estándar)	12.36 (1.7)	13.16 (1.7)
	Calidad de vida-(error estándar)	97.8 (8.4)	90.0 (7.8)

Probioglat®: acetato de glatiramer de prueba. Copaxone®: acetato de glatiramer de referencia. EDSS: expanded disability status scale o escala de Kurtzke.

**Tabla 2.** Eventos adversos por grupo de tratamiento y aparato o sistema. Visita basal a mes 4.

		Probioglat®	Copaxone®
<b>Número total de pacientes por grupo</b>		<b>26</b>	<b>25</b>
Número total de pacientes con al menos un evento adverso		8 (31)	14 (56)
<b>Sistema corporal / término preferido</b>			
Trastornos cardíacos/respiratorios		1 (4)	5 (20)
Disnea		1 (4)	2 (8)
Taquicardia/diaforesis		0 (0)	3 (12)
Trastorno gastrointestinal		0 (0)	4 (16)
Diarrea		0 (0)	2 (8)
Constipación		0 (0)	1 (4)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		1 (4)	2 (8)
Infecciones e infestaciones		2 (8)	4 (16)
Infección de vías urinarias		1 (4)	1 (4)
Trastornos musculoesqueléticos o del tejido conectivo		4 (15)	4 (16)
Trastornos del sistema nervioso		9 (35)	12 (48)
Insomnio		1 (4)	1 (4)
Cefalea		3 (12)	2 (8)
Mareo (vértigo excluido)		1 (4)	2 (8)
Temblor		1 (4)	0 (0)
Rigidez muscular		1 (4)	2 (8)
Disestesias		0 (0)	4 (16)
Brote/Recaída		2 (8)	1 (4)
Trastornos psiquiátricos (Depresión)		0 (0)	1 (4)
Sistema reproductivo y trastornos mamarios		0 (0)	1 (4)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		1 (4)	1 (4)
Trastornos vasculares (rubor)		0 (0)	1 (4)

Probioglat®: acetato de glatiramer de prueba. Copaxone®: acetato de glatiramer de referencia. Para todas las comparaciones entre ambos grupos de tratamiento el valor de p fue > 0.05.

de prueba (31%) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.093$ ). Los eventos adversos (EA's) más frecuentemente reportados fueron los trastornos relacionados con el sistema nervioso, aunque su incidencia individual por lo general menor al 10%. La incidencia de EA's por grupo de tratamiento se muestra en la **tabla 2**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los datos entre el grupo del acetato de glatiramer de prueba y el acetato de glatiramer de referencia.

Estos datos permiten afirmar que el acetato de glatiramer fue bien tolerado para todos los pacientes tratados, independientemente del producto utilizado. Un caso (paciente #14) suspendió la aplicación de dos dosis del medicamento en estudio (acetato de glatiramer de referencia) en el tercer mes de tratamiento por la presencia de eventos adversos que sugerían un episodio de hipotensión transitoria (taquicardia, diaforesis, cefalea, mareo y colapso o síncope); el paciente continuó el tratamiento una vez que la

**Tabla 3.** Resultados de los parámetros bioquímicos de la visita basal y mes 4.

Medición		Probioglat® n = 26 Media (error estándar)	Copaxone® n = 25 Media (error estándar)
BUN	Basal	13.27 (0.73)	11.96 (0.76)
(mg/dL)	Final	11.52 (0.81)	12.32 (0.79)
Glucosa	Basal	84.15 (1.97)	85.92 (2.06)
(mg/dL)	Final	87.71 (2.19)	88.00 (2.14)
ALP	Basal	76.23 (4.05)	78.13 (4.30)
(U/L)	Final	88.57 (4.50) †	85.19 (4.50) †
Albúmina	Basal	4.12 (0.09)	3.81 (0.09)
(g/dL)	Final	4.09 (0.10)	4.04 (0.10)
ALT	Basal	25.75 (3.22)	23.42 (3.35)
(U/L)	Final	26.24 (3.58)	19.10 (3.50)
AST	Basal	23.42 (2.14)++	19.17 (2.22)++
(U/L)	Final	23.90 (2.38)++	17.77 (2.32) ++
BT	Basal	0.56 (0.05)	0.52 (0.05)
(mg/dL)	Final	0.54 (0.06)	0.55 (0.05)

Probioglat®: acetato de glatiramer de prueba. Copaxone®: acetato de glatiramer de referencia. BUN: nitrógeno ureico. ALP: fosfatasa alcalina. ALT: alanino aminotransferasa. AST: aspartato aminotransferasa. BT: bilirrubina total. †: Se observaron diferencias entre basal *vs.* final, pero no entre grupos. ++: se observaron diferencias entre grupos desde la medición basal.

sintomatología desapareció y no volvieron a presentarse los síntomas.

#### Anormalidades en resultados de laboratorio

Para evaluar el potencial riesgo de toxicidad hematológica y/o bioquímica se efectuaron pruebas de laboratorio tanto de biometría hemática como de química sanguínea. Los parámetros bioquímicos fueron medidos al inicio del estudio (evaluación basal) y se compararon con los datos observados al final del mismo, es decir, a los cuatro meses de tratamiento.

Los valores del nitrógeno ureico (BUN, por sus siglas en inglés), glucosa y albúmina, como indicadores de la correlación del estado metabólico de los sujetos, se mantuvieron estables a lo largo del estudio, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Tanto en los pacientes tratados con el acetato de glatiramer de prueba como con el acetato de glatiramer de referencia, se observó un incremento estadísticamente significativo ( $p = 0.026$ ) en los niveles de fosfatasa alcalina al término del estudio (de 76.2 a 88.5, y 78.1 a 85.2, respectivamente), sin embargo, tanto los niveles basales como los finales se mantuvieron en el intervalo de normalidad establecido como referencia en el laboratorio central (valores de referencia para la fosfatasa alcalina: 40-150 U/L); por lo anterior, este hallazgo se consideró sin significancia clínica.

En el tratado con Probioglat® se identificaron niveles basales de aspartato aminoatransferasa (AST) significativamente más elevados con respecto a los observados en el grupo tratado con Copaxone® ( $p = 0.02$ ); esta diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos se mantuvo en los resultados al cuarto mes de tratamiento. No obstante lo anterior, los valores en ambos grupos tanto basales como finales se encontraron dentro del parámetro de normalidad que tiene como referencia el laboratorio central (valor de referencia para la

AST < 34 U/L). Las determinaciones de ALT y bilirrubina total, indicadores también de la función hepática, se mantuvieron estables a lo largo del estudio, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. No se identificaron datos o evidencia de daño hepático con ninguno de los medicamentos durante el estudio. Los resultados bioquímicos descritos se muestran en detalle en la *tabla 3*.

En relación con las variables hematológicas, éstas se midieron de manera periódica para identificar posibles efectos de los medicamentos estudiados en estos parámetros. Las mediciones de niveles plaquetarios en ambos grupos de tratamiento se encontraron dentro de los valores normales a lo largo del estudio y con resultados semejantes para los casos tratados con el acetato de glatiramer de prueba en comparación con los pacientes que recibieron acetato de glatiramer de referencia.

En relación con la diferencial de los leucocitos, el porcentaje de neutrófilos se mantuvo constante a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de eosinófilos se incrementó ligeramente en el primero y segundo mes posteriores al inicio del acetato de glatiramer en ambos grupos, sin embargo, los valores siempre se mantuvieron en el intervalo de normalidad y no se identificó diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento.

De igual forma no se encontraron cambios significativos en la cuenta total de leucocitos y en el hematocrito a lo largo del estudio, en ambos grupos de tratamiento.

#### Determinación de anticuerpos

Se determinaron anticuerpos anti-acetato de glatiramer basales y en la última visita. Todos los resultados fueron negativos, excepto para un caso (paciente #41 del grupo tratado con el medicamento de referencia). No se identificó algún im-



pacto de este hallazgo sobre el curso clínico de la enfermedad o la respuesta terapéutica al acetato de glatiramer.

## DISCUSIÓN

Los resultados presentados en este artículo representan un ejercicio de comparabilidad entre dos medicamentos de una forma más amplia y completa a la que tradicionalmente se emplea en un estudio de bioequivalencia estudiando las curvas de farmacocinética de los compuestos evaluados. Debido a la naturaleza del acetato de glatiramer, no se han realizado estudios de farmacocinética de este medicamento; lo poco que se conoce, a través de la evaluación *in vitro* y en un pequeño número de voluntarios sanos, indica que después de la inyección subcutánea, el acetato de glatiramer se degrada rápidamente a aminoácidos libres y a pequeños oligopéptidos en el tejido subcutáneo.<sup>3,9</sup>

Diversos autores han publicado sobre los efectos del acetato de glatiramer en las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ como uno de sus mecanismos de acción en pacientes con EM; tales efectos incluyen, entre otros, el impacto sobre los niveles de IFN $\gamma$ , IL12 y TNF $\alpha$ , citocinas vinculadas con las subpoblaciones de Th1, así como sobre los niveles de las citocinas IL4, IL5, IL10 e IL13, relacionadas a su vez con las subpoblaciones de Th2. Estas citocinas les confieren a los linfocitos CD4+ la capacidad de realizar diferentes funciones de acuerdo con la subpoblación de que se trate.<sup>10-12</sup>

En este estudio fue posible identificar modificaciones en las concentraciones del IFN $\gamma$  y de la IL-10, observadas a partir del primer mes de tratamiento en el que destaca que tanto el medicamento en estudio (acetato de glatiramer de prueba), como el acetato de glatiramer de referencia tuvieron un comportamiento equivalente sin diferencias estadísticamente significativas durante las determinaciones efectuadas en el estudio. Si bien es cierto, se esperaba observar en todos los pacientes, cambios en las concentraciones de estos marcadores con el empleo de acetato de glatiramer, Chen, et al.<sup>11</sup> identificaron que existe una tendencia a que el valor del IFN $\gamma$  se reduzca con el tratamiento con acetato de glatiramer; sin embargo, en su publicación, no todos los pacientes estudiados tuvieron este resultado, independientemente de la respuesta clínica que se observó. Debido a que el acetato de glatiramer funciona como un antígeno, las respuestas celulares y la producción de estas citocinas específicas pueden variar ampliamente, de acuerdo con condiciones ajenas al medicamento, como es el estado y respuesta del sistema inmune de cada paciente. Independientemente de lo anterior, los resultados obtenidos tanto para el IFN $\gamma$  como para la IL-10, fueron equivalentes en ambos grupos de tratamiento, presentando un comportamiento como se esperaba, es decir para el caso del IFN $\gamma$  (respuesta Th1, proinflamatorio) una reducción y para el caso de la IL-10 (respuesta Th2, antiinflamatoria) un incremento.

Debido a los resultados heterogéneos observados en los niveles de sVCAM, no se puede determinar un efecto directo del acetato de glatiramer sobre esta molécula.

En ningún momento se esperó contar con una respuesta de eficacia terapéutica en los pacientes con EMRR, ya que se

reconoce que la evaluación del curso clínico de esta enfermedad difícilmente puede ser en menos de un año. La evaluación clínica es motivo de un estudio diferente de Probiomed, S.A. de C.V. y actualmente se encuentra en curso. No obstante, es importante destacar que durante el periodo de observación de este estudio, no se identificó deterioro neurológico de los pacientes en ambos grupos de tratamiento y la presencia de recaídas (exacerbaciones) fue equivalente para ambas presentaciones de acetato de glatiramer.

La seguridad y tolerabilidad al acetato de glatiramer de prueba fue documentada durante los cuatro meses y fue comparable con la observada para el acetato de glatiramer de referencia. Como se ha mencionado en este reporte, sólo un paciente interrumpió la aplicación del tratamiento (dos dosis), con restauración del esquema terapéutico, una vez que la sintomatología asociada se corrigió, y ésta no se presentó nuevamente al reiniciar el acetato de glatiramer. No se observaron cambios significativos desde el punto de vista clínico ni en los resultados de laboratorio, lo que es consistente con lo presentado en la literatura dirigida a profesionales de la salud por la empresa farmacéutica que desarrolló el acetato de glatiramer de referencia.

La respuesta inmune generada por ambas moléculas es similar, lo que sugiere una bioequivalencia para ambos compuestos.

El medicamento Probioglat® es una alternativa segura y bien tolerada para el manejo de pacientes con EMRR.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue patrocinado por Probiomed, S.A. de C.V., el análisis e interpretación de los datos fue realizado por un bioestadístico independiente a los autores y al propio patrocinador.

## CONFLICTO DE INTERESES

Excepto para Jorge Revilla-Beltri, quien es Director Médico en Probiomed, el resto de los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de intereses que declarar competentes a este informe científico.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Karem Villanueva Cedillo por su apoyo en la captura de la base de datos y en la logística para la publicación de este manuscrito, así como a la L.N. Adriana Jaimes López por su valiosa participación durante el monitoreo clínico.

## REFERENCIAS

1. Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco Lilia, Plascencia-Álvarez NI, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez S. Esclerosis Múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8: 57-66.
2. Domínguez MR, Morales EM, Rossiere ENL, Olan TR, Gutiérrez MJL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 2012; 55: 26-35.

3. Miller AE. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23: 215-31.
4. Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J Neurol Sciences* 2007; 259: 27-37.
5. Park E, Cho M, Ki Ch. Correct Use of Repeated Measures Analysis of Variance. *Korean J Lab Med* 2009; 29: 1-9.
6. Cohen J. A Power primer. *Psych Bull.* Quantitative methods in psychology 1992; 155-9.
7. Heo M, Leon A. Sample sizes required to detect two-way and Three-way interactions involving slope differences in mixed-effects linear models. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2010; 20: 787-802.
8. Kurtzke JF. Historical and clinical perspectives of the expanded disability status scale. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 1-9.
9. Fruns M, Renner V, Scherpenise J, Ruedi P. Avances en Esclerosis Múltiple-Tratamiento. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19: 462-5.
10. Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, Pitt D, Racke M. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 319-32.
11. Chen M, Gran B, Costello K, Johnson K, Martin R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate induces Th2-biased response and crossreactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 209-19.
12. Kim HJ, Ifergan I, Antel JP. Type 2 Monocyte and Microglia differentiation mediated by Glatiramer Acetate Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *J Immunol* 2004; 172: 7144-53.