

Estudio abierto de extensión del estudio PRO-3209 para evaluar la eficacia y seguridad de Probioglat® (acetato de glatiramer) en pacientes mexicanos con esclerosis múltiple remitente-recurrente. Reporte interino de los primeros 12 meses de tratamiento (Estudio PRO-4109)

Open label, extension-of-PRO-3209 trial to assess efficacy and safety of Probioglat® (glatiramer acetate) in Mexican patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Interim report of the first 12 months of treatment (Study PRO-4109).

López-Ruiz Minerva,* Ruiz-Sandoval José Luis,† Barroso-Rodríguez Noé Saúl,‡
Cantú-Brito Carlos Gerardo,§ Violante-Villanueva José Arturo,||
Molina-Pérez Aarón,¶ Revilla-Beltri Jorge¶

* Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México, D.F.

† Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jal.

‡ Hospital Médica Sur, México, D.F.

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

|| Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

¶ Probiomed, S.A. de C.V., México, D.F.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad de Probioglat® mediante la ocurrencia de brotes, cambios en el grado de discapacidad, aparición y evolución de lesiones desmielinizantes en imagen de resonancia magnética (IRM), y ocurrencia de eventos adversos en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR).

MÉTODOS: Estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, longitudinal y prospectivo en pacientes que completaron el estudio precedente (Estudio PRO-3209) y pacientes nuevos. Los pacientes recibieron diariamente 20 mg de Probioglat® por vía subcutánea durante 24 meses; en este reporte se presentan los resultados del primer año de tratamiento del estudio PRO-4109.

RESULTADOS: Se incluyeron 54 pacientes, 39 de ellos participaron en el estudio previo (PRO-3209) y 15 fueron pacientes nuevos al estudio. Ocho pacientes discontinuaron el estudio. La edad media fue 34 años y 30 (56%) pacientes fueron mujeres. Doce pacientes (22%, 95% CI: 14.5 a 38.2) presentaron brotes de esclerosis múltiple y la tasa anualizada de recaída de EM fue de 0.29 (IC 95%: 0.14 a 0.44). Los puntajes de la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) se mantuvieron sin cambios notables desde la basal a los 12 meses, la tasa media de progresión anual de la discapacidad fue de -0.046 (DE 0.92). Las lesiones desmielinizantes activas identificadas con IRM contrastada con gadolinio (Gad+), tendieron a disminuir en tamaño e intensidad. El número de lesiones Gad+ disminuyó significativamente desde la basal a la medición a los 12 meses ($p = 0.0011$, prueba t de pares). En 37 pacientes (68.5%) se presentó al menos un evento adverso durante el estudio. La reacción en la zona de inyección fue el evento adverso más frecuente, reportado en 16 pacientes (29.6%), seguido de depresión en 11 (20.4%) y fatiga en otros nueve pacientes (16.6%).

CONCLUSIONES: El análisis interino del estudio evidenció que la administración de Probioglat® en dosis diaria subcutánea de 20 mg en pacientes mexicanos con EMRR durante 12 meses mostró un efecto benéfico, reduciendo las recaídas de EM, disminuyendo la progresión de la discapacidad de la enfermedad y menor número de lesiones desmielinizantes nuevas. Además que es un tratamiento seguro y bien tolerado. Sin embargo se recomienda continuar el estudio hasta completar 24 meses de tratamiento para obtener resultados finales.

Palabras clave: Acetato de glatiramer, esclerosis múltiple recurrente remitente, imagen de resonancia magnética, IRM, EDSS.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of Probioglat® by the occurrence of multiple sclerosis (MS) relapses, changes in disability, the emergence and evolution of demyelinating lesions viewed on magnetic resonance imaging (MRI), and the occurrence of adverse events in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

METHODS: A multicenter, open, non-comparative, longitudinal and prospective study in patients from a previous study (Study PRO-3209) and new patients. Patients received Probioglat® 20 mg subcutaneously daily for a period of 24 months; this report presents the results of the first year of treatment of Study PRO-4109.

RESULTS: A total of 54 patients were included and 8 patients discontinued the study; 39 patients were from the previous study (PRO-3209) and 15 were new patients. The mean age was 34 years and 30 of the patients were women. Twelve patients (22%, 95% CI: 14.5 to 38.2)

Correspondencia: Dra. Minerva López Ruiz
Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Col. Doctores, C.P. 06726, México, D.F.
Correo electrónico: minervaneuro_69@hotmail.com

Artículo recibido: Agosto 27, 2014.
Artículo aceptado: Octubre 05, 2014.

had MS relapses; the annualized relapse rate was 0.29 (IC 95%: 0.14 a 0.44). The Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores had no notable changes from baseline to 12 months. The mean change was -0.046 (standard deviation: 0.92). The demyelinating active lesions identified by gadolinium-contrasted MRI scans (Gad+) tended to decrease in size and intensity. The number of Gad+ lesions decreased significantly from baseline to 12 months ($p = 0.0011$, paired t-test). Thirty-seven patients (68.5%) presented at least one adverse event during the study. Injection site reaction was the most frequent adverse event, which was reported in 16 patients (29.6%), followed by depression in 11 patients (20.4%) and fatigue in other 9 patients (16.6%).

CONCLUSIONS: The interim analysis of the study found that the administration of Probioglat® in a daily subcutaneous dose of 20 mg in Mexican patients with RRMS for 12 months showed beneficial effect: reduced EM relapses, decreased the progression of disability and the number of new demyelinating lesions. The treatment was also safe and well-tolerated. However, it's recommended completing 24 months of treatment to obtain final results.

Key words: Acetate glatiramer, relapsing-remitting multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, MRI, EDSS.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, caracterizada por destrucción selectiva de la mielina, mediada por procesos inmunes, dando por resultado áreas de desmielinización y eventual lesión axonal. En los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión del mecanismo del daño, cuyo rasgo característico es la presencia de lesiones desmielinizantes, diseminadas en tiempo y espacio que dependiendo del grado de inflamación activa son visibles por imagen de resonancia magnética (IRM) contrastada con gadolinio.¹⁻⁴ Se sabe además que el número de lesiones activas puede correlacionarse con la actividad de la enfermedad.³⁻⁵

Clínicamente se distingue por ataques de disfunción del sistema nervioso central en estadios tempranos, y por deterioro neurológico de empeoramiento progresivo en estadios tardíos. Las recaídas, también llamadas "brotes" o exacerbaciones, responden a un concepto clínico que identifica la aparición de síntomas de disfunción neurológica de duración superior a 24 h. También hace referencia al deterioro significativo de síntomas preexistentes, que se estabilizaron o permanecieron ausentes durante 30 días.⁶

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la administración prolongada de acetato de glatiramer, en cualquiera de sus modalidades de dosis y vías de administración, disminuye el número de recaídas de la esclerosis múltiple y el número de lesiones detectadas por IRM.⁷⁻⁹

En la actualidad, la protección de patente del acetato de glatiramer innovador (Copaxone®) ha expirado, razón por la que otras compañías farmacéuticas tienen derecho a producir acetato de glatiramer genérico. De hecho, Probioglat®, acetato de glatiramer producido por PROBIOMED es un fármaco genérico con un perfil de seguridad y eficacia comparable al medicamento innovador. PROBIOMED terminó un estudio aleatorizado de seguridad y farmacodinamia comparativa de cuatro meses de duración para evaluar el efecto de acetato de glatiramer de prueba y referencia (Probioglat® y Copaxone®) sobre respuesta Th1, Th2 y sVCAM en pacientes con EMRR (Estudio PRO-3209)¹⁰. Para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo, los pacientes del estudio PRO-3209 fueron invitados a participar en el estudio PRO-4109, en el cual también se incluyeron nuevos pacientes para recibir en total 24 meses de tratamiento a partir de la inclusión en el estudio PRO-4109.

En este reporte se presentan los resultados del análisis interino de los primeros 12 meses con Probioglat®.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, longitudinal, prospectivo de 24 meses de tratamiento para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la terapia con Probioglat® en pacientes mexicanos con EMRR.

Objetivos de eficacia:

1. Evaluar el número de recaídas (brotes).
2. Evaluar la reducción o mantenimiento de los signos o síntomas observados en la visita de inicio durante el periodo de tratamiento.
3. Evaluar la reducción o mantenimiento del número y extensión de lesiones desmielinizantes observadas por IRM contrastadas con gadolinio.

Objetivos de seguridad:

1. Evaluar los efectos en la función hepática y hematopoyesis.
2. Evaluar el número y severidad de eventos adversos durante el tratamiento a largo plazo.
3. Evaluar la magnitud del efecto inmunogénico en relación con la producción de anticuerpos de anti-acetato de glatiramer.

El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por los distintos comités de ética de los centros participantes y por COFEPRIS. El consentimiento informado fue obtenido de cada uno de los participantes previo al inicio de actividades del protocolo. El estudio fue conducido observando los requerimientos éticos y regulatorios para cumplir con los Principios de Buena Práctica Clínica para la conducción y supervisión de investigaciones clínicas.

El estudio planeó una visita de selección, otra basal al día 1, en el que se aplicó la primera dosis del medicamento de estudio, y nueve visitas de evaluación del tratamiento: al primer mes y a los tres, seis, nueve, 12, 15, 18, 21 y 24 meses.

EVALUACIONES DEL ESTUDIO

Durante las visitas de selección se realizaron las siguientes evaluaciones: historia clínica, examen físico, signos vitales, revisión del fondo de ojo, escala expandida del estado de

discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés)¹¹ realizada por evaluadores certificados independientes al neurólogo tratante, escala de nueve hoyos para evaluar psicomotricidad visomotora de extremidades superiores, escala modificada de Ashworth para espasticidad, escala de calidad de vida, escala de depresión de Beck, radiografía de tórax, determinación de anticuerpos antiacetato de glatiramer, electrocardiograma, química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina, prueba de embarazo, imágenes de resonancia magnética contrastada con gadolinio. Varias de estas mediciones fueron repetidas en las visitas de seguimiento. Los pacientes que continuaron del estudio PRO-3209 repitieron las evaluaciones de la línea basal para el estudio RO-4109.

La IRM se realizó en equipos de 1.5 teslas utilizando secciones multiplanares, con orientación bicomisural en los cortes axiales, empleando secuencias ponderadas en T1, densidad de protones, difusión, T2, Flair, T1 con contraste y Transfer con contraste. Las imágenes de IRM fueron leídas por un evaluador central independiente, siguiendo un algoritmo de lectura convencional, quien no tenía acceso a evaluaciones clínicas o terapéuticas de los pacientes del estudio.

La medición de anticuerpos antiacetato de glatiramer se realizó mediante ensayo por inmuno absorción ligado a enzimas (ELISA) en un laboratorio central (Carpenter, HIBM Research Group).

La seguridad del medicamento de estudio se realizó mediante la vigilancia de eventos adversos por medio de un diario del paciente para registro de eventos adversos, evaluaciones clínicas y pruebas de laboratorio durante las visitas. En todos los casos de eventos adversos, el investigador les dio seguimiento hasta la resolución satisfactoria o la estabilización del evento.

Población de estudio

La población de estudio consistió en pacientes hombres y mujeres mayores a 18 años con diagnóstico documentado de EMRR atendidos en cuatro hospitales de México (Hospital Médica Sur, Hospital Civil de Guadalajara, Hospital Ángeles del Pedregal y Hospital General de México).

Para ser incluidos en el estudio los pacientes debieron tener: más de dos años desde el inicio del primer síntoma de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald),⁶ antecedentes de por lo menos una recaída claramente identificada y documentada durante los dos años precedentes al ingreso al estudio, una puntuación en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 0 a 5.5, lesiones detectadas en el primer escrutinio de la IRM contrastada con gadolinio, ausencia de exacerbación de EM en las cuatro semanas previas al estudio (exacerbación se define como: aparición de nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los síntomas neurológicos pre-existentes que duren por lo menos 24 h en un paciente que haya estado neurológicamente estable o con mejoría en los 30 días previos), pruebas clínicas de laboratorio dentro de límites normales, y uso de un método anticonceptivo adecuado (esterilización quirúrgica, anticonceptivos orales, método de barrera [diafragma más espermicida o condón]). Se invitó a participar a los pacientes que completaron el estudio PRO-3209, así como también nuevos pacientes que cumplieren con los criterios del estudio.

Se excluyeron pacientes con EM primaria o secundariamente progresiva; pacientes que hubieran recibido cualquier fármaco en experimentación durante los 30 días previos al inicio del estudio; pacientes que hubieran recibido tratamiento con acetato de glatiramer o interferón- β dentro de los 90 días previos a la visita de escrutinio (excepto los pacientes que participaron en el estudio PRO-3209); pacientes que hubieran recibido esteroides con la excepción de metilprednisona para controlar brotes de EM. Pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con terapia inmunosupresora, con excepción de pacientes que recibieran azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, siempre que estos fármacos se suspendieran por lo menos seis meses antes del inicio del estudio; pacientes con creatinina sérica superior a 2.0 mg/dL, neutropenia menor de 3,000/ μ L, trombocitopenia menor de 80,000/ μ L; pacientes con condiciones físicas o psicológicas pre-existentes conocidas que pudieran interferir con las evaluaciones clínicas o IRM; pacientes con depresión grave o un antecedente de trastorno psiquiátrico grave, como psicosis mayor, ideas suicidas y/o intento de suicidio; pacientes en embarazo o lactancia; y, pacientes que hubieran tenido cualquier otra condición que en opinión del Investigador, hubiesen hecho que el sujeto no fuera adecuado para ingresar, o pudiera interferir con que el sujeto participara y completara el protocolo.

Medicamento de estudio

El medicamento de estudio consistió en la administración de una dosis subcutánea de 20 mg de acetato de glatiramer cada día, el cual fue provisto de lotes comerciales de Probioglat®. Al inicio del estudio los pacientes recibieron dos cajas con 28 jeringas prellenadas que contenían 20 mg/mL (siendo la caja adicional como reserva) y luego se les entregó una caja con 28 jeringas cada mes. Previo a la entrega del medicamento se instruyó al paciente en la administración subcutánea de Probioglat® y en mantener el medicamento del estudio en refrigeración entre 2° y 8 °C. La contabilidad y adherencia al tratamiento se realizó con un registro de entrega y devolución de medicamento.

En casos de brotes de EMRR, el tratamiento de elección fue de acuerdo con el criterio del investigador, 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. El paciente podría continuar recibiendo el acetato de glatiramer.

Análisis estadístico de los resultados

Dado el carácter interino de este reporte, el análisis estadístico se realizó en un limitado número de evaluaciones hasta el mes 12. La base de datos fue procesada por el patrocinador y el análisis estadístico fue realizado por una compañía contratada de investigación independiente. Para el análisis se consideró dos poblaciones, una población que se denominó "población de seguridad" que incluye a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio

y otra denominada “intención de tratamiento modificada” que incluye a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio y tuvieron al menos una evaluación de eficacia posterior a la administración del medicamento de estudio. No se aplicó algoritmos para imputaciones, los cálculos de parámetros estadísticos se realizó con las mediciones disponibles al punto de corte, razón por la que el número de pacientes varió en algunas variables. Para las comparaciones del cambio desde la línea basal se incluyó a los pacientes con mediciones en la basal y al punto de corte a los 12 meses.

Se calcularon parámetros descriptivos e intervalos de confianza al 95% (95% IC) para ciertas variables y se aplicaron pruebas pareadas para comparar el cambio desde la basal en variables pertinentes, el nivel de significancia para aceptar la hipótesis alternativa fue de > 0.05 . La tasa anualizada de recaídas de EM se calculó como el número total de brotes dividido para el número total de tiempo por paciente en riesgo de recaída durante los 12 meses de evaluación o terminación temprana en los pacientes que se retiraron del estudio. Los términos de eventos adversos reportados por los investigadores fueron codificados a términos preferidos con el diccionario MedDRA versión 17.0 y los nombres de los medicamentos fueron codificados con el sistema de clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS

Durante los 12 primeros meses del estudio PRO-4109 se incluyeron un total de 54 pacientes, 39 de ellos participaron en el estudio previo (PRO-3209) y 15 fueron pacientes nuevos al estudio. Ocho pacientes no completaron los 12 meses de seguimiento, de los cuales cinco se retiraron por pérdida de seguimiento o decisión del paciente, dos por falta de adherencia al estudio y uno por deterioro en la escala EDSS. La mayoría de los pacientes se retiraron durante los primeros seis meses del estudio, un paciente sólo acudió hasta la visita 2 (basal), cuatro pacientes acudieron hasta la visita 3 (mes 1), un paciente hasta la visita 5 (mes 6) y dos pacientes hasta la visita 6 (mes 9).

El Hospital General de México incluyó 25 pacientes (46.3%), el Hospital Civil de Guadalajara 14 pacientes (25.9%), el Hospital Médica Sur 8 pacientes (14.8%) y el Hospital Ángeles del Pedregal siete pacientes (12.9%).

La mayoría de los pacientes (87%) estuvieron dentro del grupo de edad de 18 a 44 años y el resto (13%) entre 45 y 65 años; se incluyeron más mujeres que hombres, relación 1:1.25 (Tabla 1). En la evaluación clínica durante la selección, los

signos vitales se encontraron dentro de los límites normales, así la media del pulso fue 72.7 latidos por minuto (desviación estándar [DE]: 8.5), la de la frecuencia respiratoria fue 18.4 respiraciones por minuto (DE: 1.3), la de la temperatura corporal fue 36.2 °C (DE: 0.2), la de la presión sistólica 110.5 mmHg (DE: 10.9) y la de la presión diastólica fue 70.4 mmHg (DE 9.1).

Evaluaciones de eficacia

Durante los 12 primeros meses del estudio, 12 pacientes (22%, 95% CI: 14.5 a 38.2) presentaron brotes de EM (Tabla 2). La mayoría de los brotes ($n = 5$) sucedieron a los tres meses de iniciado el tratamiento; un paciente de 23 años de edad que participó en el estudio PRO-3209 tuvo dos brotes, uno a los tres meses y otro a los 12 meses; y una paciente de 37 años que no participó en el estudio PRO-3209 tuvo dos brotes, uno al mes y otro a los tres meses de iniciado el tratamiento. La tasa anualizada de recaída de EM fue de 0.29 (IC 95%: 0.14 a 0.44) para el conjunto de pacientes que fueron incluidos en el estudio, 0.33 (IC 95%: 0.84 a 1.49) para los pacientes nuevos y 0.28 (IC 96%: 0.22 a 0.56) para los pacientes del estudio PRO-3209. De entre los pacientes que tuvieron brotes, en seis de éstos el puntaje EDSS se mantuvo igual que en la medición anterior, en tres el puntaje decreció y en cinco el puntaje se incrementó. Notablemente un paciente presentó discapacidad sostenida que varió de 3.5 en la basal a 6.5 al mes 12 (Tabla 2).

La tasa media de progresión anual de la discapacidad de la enfermedad, medido con el puntaje EDSS, fue de -0.046 (DE: 0.92) para el conjunto total de pacientes, 0.278 (DE: 1.23) para los pacientes nuevos y -0.129 (DE: 0.83) para los pacientes que participaron en el estudio PRO-3209 (Tabla 3). Del conjunto total de pacientes, 13 presentaron disminución del puntaje EDSS (entre -2.5 a -0.5), 20 no presentaron cambio, mientras que 11 pacientes lo incrementaron (entre 0.5 a 3) en relación con la medición basal.

En las IRM se identificaron en la medición basal un total de 1,101 (Media: 23.9, DE: 9.0) lesiones desmielinizantes en el conjunto de pacientes, de las cuales 811 (Media: 23.2, DE: 8.8) fueron en los pacientes del estudio PRO-3209 y 290 (Media: 26.4, DE: 9.8) en los pacientes nuevos. Del total de pacientes, 23 de ellos presentaron lesiones desmielinizantes activas (Gad +) que variaron entre 1 a 20 lesiones (Media: 6.9, DE: 6.7). La mayoría de las lesiones Gad+ se localizaron en la sustancia blanca infra y supratentorial (96%) y un número pequeño solo en la sustancia blanca supratentorial (4%).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes al inicio del estudio ($n = 54$).

	Hombres	Mujeres	18-44 años	45-65 años
n (%)	24 (44.4)	30 (55.6)	47 (87.0)	7 (13.0)
Edad, años*	34.3 (10.6)	35.4 (9.2)	32.2 (6.8)	52.9 (6.8)
Peso, kg*	74.0 (14.8)	64.0 (14.6)	67.6 (14.5)	74.2 (21.0)
Talla, cm*	170.8 (7.3)	159.7 (7.2)	164.9 (9.1)	165.8 (9.8)
IMC*	25.1 (4.8)	25.5 (5.7)	25.2 (5.0)	26.0 (7.4)

* Media (desviación estándar). **IMC:** Índice de Masa Corporal.

Como se observa en la *tabla 4*, después de 12 meses de tratamiento, considerando el conjunto de pacientes con IRM a los 12 meses, el número de lesiones Gad+ decrecieron significativamente desde la media basal de 3.3 (DE: 5.5) a 0.6 (DE: 1.5) en la evaluación a los 12 meses ($p = 0.0011$, prueba t de pares). Al discriminar los pacientes según participación en el estudio previo, las lesiones Gad+ decrecen tanto en los pacientes nuevos como en los pacientes del estudio PRO-3209. Asimismo, de manera global, las lesiones Gad+ tendieron a disminuir en tamaño e intensidad con respecto a la evaluación basal. Por otra parte, en ocho pacientes (17.4%) se identificaron entre 2 a 10 Gad+, en quienes a pesar de la aparición de estas lesiones activas, la evaluación mediante la EDSS tendió a decrecer o no tener cambio comparado al inicio del estudio (*Tabla 5*), cabe mencionar que estos ocho pacientes participaron en el estudio PRO-3209.

Evaluaciones de seguridad

De los 54 pacientes evaluados durante los primeros 12 meses del estudio, 37 (68.5%) presentaron al menos un evento adverso durante el estudio. Los pacientes que participaron en el estudio previo reportaron 109 eventos adversos y los pacientes nuevos 45, siendo la tasa de eventos adversos por paciente durante 12 meses relativamente similar (3.0 vs. 2.79, respectivamente).

Los eventos adversos con mayor ocurrencia (> 5 pacientes) se muestran en la *tabla 6*. La reacción en la zona de inyección fue el evento adverso más frecuente, reportado en 16 pacientes (29.6%), seguido de depresión en 11 (20.4%) y fatiga en otros nueve pacientes (16.6%). Se excluye eventos adversos reportados como exacerbación de esclerosis múltiple por ser la enfermedad bajo estudio y porque se muestra como parte de la evaluación de eficacia (*Tabla 2 y Tabla 3*).

Tabla 2. Mediciones de la escala EDSS en pacientes con brotes de EM durante 12 meses de tratamiento con Probioglat®.

Número del paciente	Selección	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Brotes por paciente
Paciente nuevos								
7	3.5	3.5	4.5	6.5 [†]	6.5	6.5	6.5	1
51	2	2.5	2.5 [†]	2 [†]	2	2	2	2
54	2	2	2.5	3.5	3	3.5 [†]	NR	1
Pacientes PRO-3209								
9	2.5	2.5	2.5	2.5 [†]	2.5	2	2	1
10	1.5	1.5 [†]	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1
12	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	4.0	1
18	2.5	2.5	4	3.5 [†]	3	2.5	1.5 [†]	2
19	2	2	2	1.5	3.5 [†]	3.5	3.5	1
23	2	2	2	2	2	2 [†]	2	1
31	3.5	NR	3.5	3.5	3	3.5	3.5 [†]	1
32	2.5	2.5	2.5	3	2.5	2 [†]	2.5	1
34	2	2	2	2 [†]	2	2	2	1
Núm. total de brotes	0	1	1	5	1	3	3	14

[†] Brote de EM. **NR:** Medición no realizada.

Tabla 3. Número de brotes de esclerosis múltiple y evolución de la escala EDSS durante 12 meses de tratamiento con Probioglat®.

Visita	1 Selección	2 Basal	3 Mes 1	4 Mes 3	5 Mes 6	6 Mes 9	7 Mes 12
Número de Brotes de EM							
Pacientes nuevos		0	1	2	0	1	0
Pacientes PRO-3209		1	0	3	1	2	3
Puntaje EDSS							
Pacientes nuevos							
n	15	15 [†]	14 [†]	12 [†]	12 [†]	12 [†]	9 [†]
Media (DE)	2.8 (0.9)	2.8 (0.8)	2.8 (1.0)	3.0 (1.3)	3.0 (1.3)	3.1 (1.2)	3.2 (1.4)
Pacientes PRO-3209							
n	39	38 [†]	38 [†]	37 [†]	35 [†]	36 [†]	35 [†]
Media (DE)	2.5 (1.1)	2.4 (1.1)	2.5 (1.0)	2.6 (1.0)	2.4 (0.9)	2.4 (0.9)	2.4 (0.8)
Cambio de la EDSS desde la basal							
Pacientes nuevos			14 [†]	12 [†]	12 [†]	12 [†]	9 [†]
Media (DS)			0.036 (0.54)	0.208 (1.08)	0.167 (1.03)	0.292 (1.10)	0.278 (1.23)
Pacientes PRO-3209			38 [†]	37 [†]	35 [†]	36 [†]	35 [†]
Media (DS)			0.013 (0.36)	0.081 (0.74)	-0.086 (0.74)	-0.083 (0.80)	-0.129 (0.83)

DE: Desviación Estándar. [†] El número de pacientes es menor a la basal debido a retiro de pacientes o a que la evaluación no fue realizada en la visita.

Tabla 4. Cambio del número de lesiones desmielinizantes contrastadas con gadolinio (Gad+) identificadas en IRM después de 12 meses de tratamiento con Probioglat®.

	Número total de lesiones desmielinizantes al inicio del estudio	Número de lesiones Gad+ al inicio del estudio n = 46	Número de lesiones Gad + al Mes 12 n = 46	Cambio en lesiones Gad+ desde el inicio del estudio
Todos los pacientes				
Media (DE)	23.9 (9.0)	3.3 (5.5)	0.6 (1.5)	2.72 (5.29)
Intervalo de confianza de la media al 95%				1.15 – 4.29
Prueba <i>t</i> de pares†				p = 0.0011
Pacientes nuevos (n = 11)				
Media (DE)	26.4 (9.8)	3.0 (4.4)	0.0 (0)	2.72 (5.29)
Intervalo de confianza de la media al 95%				1.15 – 4.29
Prueba <i>t</i> de pares†				p = 0.0465
Pacientes PRO-3209 (n = 35)				
Media (DE)	23.2 (8.8)	3.5 (5.8)	0.8 (1.7)	2.63 (5.61)
Intervalo de confianza de la media al 95%				0.70 – 4.55
Prueba <i>t</i> de pares†				p = 0.0089

† prueba *t* de pares comparando el cambio desde la basal al mes 12. **DE:** Desviación Estándar;**Tabla 5.** Pacientes con lesiones desmielinizantes activas (Gad+) nuevas y puntaje EDSS.

Número del paciente	Edad en años	Número de lesiones Gad+ al inicio del estudio	Número de lesiones Gad+ a los 12 meses	Puntaje EDSS al inicio del estudio	Puntaje EDSS a los 12 meses
Pacientes PRO-3209					
1	32	2	2	1.5	1.5
5	30	2	5	1.5	1.5
15	44	0	2	4	3
16	24	20	2	5.5	3
19	25	4	2	2	3.5
34	29	4	5	2	2
35	29	0	2	2.5	2
36	38	0	10	3	3

EDSS: Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés).**Tabla 6.** Eventos adversos más frecuentes (≥ 5) durante los 12 meses de seguimiento del tratamiento con Probioglat®.

Término preferido MedDRA†	Número de pacientes con eventos adversos (%)	Número de eventos adversos reportados
Reacción en la zona de inyección	16 (29.6)	28
Depresión‡	11 (20.4)	22
Fatiga	9 (16.6)	12
Cefalea	7 (13.0)	9
Vértigo	6 (11.1)	6
Disnea	4 (7.4)	5
Insomnio	3 (5.5)	5

† MedDRA versión 17.0. Se excluye eventos adversos reportados como exacerbación de esclerosis múltiple por ser la enfermedad bajo estudio. ‡ El término textual del investigador fue síndrome ansioso depresivo en cinco pacientes, el cual codifica a depresión en MedDRA.

No se reportaron retiros de pacientes debido a 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 el medicamento de estudio.

Los parámetros hematológicos y bioquímicos medidos en la visita inicial se compararon con los datos observados al final de

los 12 meses de tratamiento (*Tabla 7*). No se reportaron cambios clínicos importantes en hemoglobina, hematocrito, neutrófilos y plaquetas, ni en las mediciones de glucosa, creatinina, alanino aminotransferasa (ALT) ni aspartato aminotransferasa (AST).

No se reportaron resultados positivos en las determinaciones de anticuerpos anti-acetato de glatiramer basales ni a los 12 meses de tratamiento.

Tabla 7. Resultados de laboratorio al inicio del estudio y a los 12 meses de tratamiento con Probioglat®.

	Media	Basal (DE)	Media	Mes 12 (DE)
Hemoglobina g/dL	15.0	(1.6)	15.0	(1.8)
Hematocrito %	45.5	(4.3)	46.1	(5.7)
Neutrófilos n _{x1000} mL	3.6	(0.9)	3.9	(1.3)
Plaquetas n _{x1000} mL	271.9	(98.9)	256.5	(73.0)
Glucosa mg/dL	82.3	(10.1)	92.2	(42.8)
AST UI	22.4	(6.6)	21.3	(7.1)
ALT UI	26.1	(16.5)	24.6	(16.8)

DE: Desviación Estándar. **AST:** Aspartato aminotransferasa. **ALT:** Alanino aminotransferasa. **UI:** Unidades internacionales.

Tabla 8. Medicamentos concomitantes durante los 12 meses de seguimiento del tratamiento con Probioglat®.

Medicamento [†]	Número de pacientes (%)	Razón de la toma o prescripción
Amantadina	9 (17.0)	Fatiga
Sertralina	6 (11.3)	Depresión/ansiedad
Metilprednisolona	6 (11.3)	Brote de EM
Fluoxetina	4 (7.5)	Depresión
Amitriptilina	4 (7.5)	Depresión/ansiedad
Tizanidina	3 (5.7)	Espasticidad muscular
Clonazepam	3 (5.7)	Insomnio/ansiedad

[†] Nombre del ATC/DDD Index 2014 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). **EM:** Esclerosis múltiple.

Todos los pacientes, a excepción de una mujer de 27 años, recibieron medicación concomitante durante los primeros 12 meses del estudio. Los medicamentos concomitantes más utilizados fueron amantadina para tratar fatiga, tomada por nueve pacientes; sertralina para depresión y ansiedad, tomada por seis pacientes; y metilprednisolona para tratar los brotes de EM, administrada a seis pacientes (*Tabla 8*). No se reportaron reacciones o interacciones medicamentosas.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de Probioglat® en pacientes mexicanos con EMRR. Se realizó un análisis interino a los 12 meses de tratamiento para evaluar la ocurrencia de brotes, los cambios en la EDSS, los resultados de IRM, y la ocurrencia de eventos adversos.

Dado el curso natural de la EMRR, se espera que los pacientes presenten recaídas durante el tratamiento, es así como en este estudio 12 pacientes (22%) presentaron brotes, ocurrencia que está dentro de lo esperado y lo reportado en estudios previos comparativos o controlados con placebo.^{9,12}

La tasa anual de recaída de EM estimada en este estudio es comparable a la reportada en el análisis interino de 15 años de seguimiento del tratamiento con acetato de glatiramer, concretamente 0.29 vs. 0.25.¹³

La discapacidad de los pacientes, medida por la EDSS, no presentó cambios notables durante las evaluaciones; la mayoría de los pacientes presentaban discapacidad mínima o moderada en la evaluación basal, la cual casi no varía al mes 12 con la excepción de un paciente, quien presentó discapacidad sostenida que varió de 3.5 en la basal a 6.5 al mes 12. La tasa media de progresión de la discapacidad de la enfermedad en el conjunto total de pacientes fue de -0.046 en la escala EDSS, los pacientes

nuevos presentaron un incremento de 0.278 en relación con la basal mientras que los pacientes que vienen del estudio PRO-3209 presentaron un decrecimiento de -0.129. Aun cuando se esperaría que este grupo de pacientes presenten un deterioro anual entre 0.5 a 1.0, la mayoría de pacientes no presentó cambio en el puntaje o un incremento modesto, y sólo 11 pacientes presentaron deterioro. Al parecer la mayor parte de los pacientes se mantienen estables, lo que puede ser indicativo de limitación del progreso de la discapacidad de enfermedad con la dosis de Probioglat® administrada en el estudio.

El número de lesiones Gad+ disminuyó significativamente desde la basal a la medición a los 12 meses, estas lesiones tendieron a decrecer en tamaño e intensidad y el número de pacientes que presentaron lesiones Gad+ nuevas activas fue relativamente bajo. Estos hallazgos de IRM son indicadores de efecto benéfico del tratamiento.

Los eventos adversos reportados en el estudio están dentro de las frecuencias de eventos reportados en otros estudios,¹³⁻¹⁵ siendo importante mencionar que en el seguimiento de 12 meses se observaron más pacientes con eventos adversos que en el estudio previo en el que los pacientes fueron tratados por cuatro meses (PRO-3209),¹⁰ lo cual era esperado al ampliar el tiempo de observación. Sin embargo, la tasa de eventos adversos durante los 12 meses de seguimiento es relativamente similar entre las pacientes del estudio previo y los pacientes nuevos. En todo caso, no se evidenciaron eventos adversos que no hayan sido descritos en la información para prescribir del medicamento de referencia, aprobada en México. No se reportaron anomalías de laboratorio clínicamente importantes en las pruebas hematológicas y bioquímicas realizadas. Considerando los retiros del estudio, la ocurrencia de eventos adversos y el curso esperado de la EMRR, los pacientes en este estudio tuvieron una buena tolerabilidad al tratamiento con Probioglat®.

Aun cuando este estudio tiene limitaciones de no contar con grupo control y un número relativamente pequeño de la muestra, incluyendo el retiro de ocho pacientes, los resultados del análisis interino muestran el efecto benéfico en las evaluaciones de eficacia y seguridad de Probioglat®.

El uso de medicamentos genéricos cuando la patente del medicamento innovador ha expirado es una estrategia para incrementar el acceso a medicamentos. Esta alternativa beneficia a pacientes e instituciones dada la reducción del costo del genérico, comparado con el medicamento innovador, manteniendo similar calidad y propiedades farmacológicas.¹⁶ La Ley General de la Salud de México exige que los medicamentos genéricos demuestren propiedades comparables al innovador mediante pruebas de intercambiabilidad para poder obtener la aprobación para comercialización del genérico en México.¹⁷ Una vez que el medicamento genérico es aprobado, la Secretaría de Salud, a través de COFEPRIS y el Centro Nacional de Farmacovigilancia, promueven la realización de actividades de vigilancia entre las que incluyen estudios clínicos para vigilar el perfil de seguridad del medicamento y evaluar los riesgos asociados a los medicamentos en seres humanos,¹⁸ tal es el caso de este estudio, el cual está aportando información del uso de Probioglat® en pacientes mexicanos con EMRR.

CONCLUSIONES

El análisis interino del estudio evidenció que la administración de Probioglat® en dosis diaria subcutánea de 20 mg en pacientes mexicanos con EMRR durante 12 meses mostró un efecto benéfico, reduciendo las recaídas de EM, disminuyendo la progresión de la discapacidad de la enfermedad y menor número de lesiones desmielinizantes nuevas. Además que es un tratamiento seguro y bien tolerado. Sin embargo, se recomienda continuar el estudio hasta completar 24 meses de tratamiento para obtener resultados finales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Excepto para el Dr. Jorge Revilla, quien es Director Médico en Probiomed y del Dr. Aarón Molina, quien es gerente de investigación clínica del mismo laboratorio, el resto de los autores han declarado que no existen potenciales conflictos de intereses qué declarar competentes a este informe científico.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue patrocinado por Probiomed, S.A. de C.V.; el análisis de datos fue realizado por una compañía de investigación independiente (Data-Pharma LLC) bajo contrato de servicios financiado por el patrocinador. Los autores realizaron la interpretación de los resultados y participaron en elaboración y revisión del artículo sin recibir remuneración por parte del patrocinador.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la L.N. Adriana Jaimes López por su valiosa participación durante el monitoreo clínico.

REFERENCIAS

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* published online May 28, 2014. DOI 10.1212/WNL.0000000000000560
2. Fruns M, Renner V, Scherpenise J, Ruedi P. Avances en Esclerosis Múltiple-Tratamiento. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19(5): 462-5.
3. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, Lechner H. Assessment of MRI Criteria for a diagnosis of MS *Neurology* 1993; 43: 905-9.
4. Francis GS, Evans AC, Arnold DL. Neuroimaging in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 147-69.
5. Frank JA, Stone LA, Smith ME, Albert PS, Maloni H, McFarland HF. Serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with early relapsing – remitting multiple sclerosis: implication for treatment trials. *Ann Neurol* 1994; 36: 586-90.
6. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
7. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. 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*. Jul 1995; 45(7): 1268-76.
8. Miller AE. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 215-31.
9. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomised, 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; 49(3): 290-7.
10. Ruiz-Sandoval JL, Lopez-Ruiz M, Barroso-Rodriguez N, Cantu-Brito C, Violante-Villanueva A, Hernandez-Hernandez M, Molina-Perez A, et al. Estudio de seguridad y farmacodinamia comparativa del efecto del acetato de glatiramer de prueba y referencia (Probioglat® y Copaxone®) sobre respuesta Th1, Th2 y sVCAM en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Rev Mex Neuroci* 2013; 14(6): 306-13.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
12. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97.
13. Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16: 342-50.
14. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Valasina P, Ladkani D, Pieri E, et al. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre multinational extension of the European/Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI-monitored trial. *Mult Scler* 2007; 13: 502-8.
15. 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; 69: 75-82.
16. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(10): 1583-97.
17. Estados Unidos Mexicanos-Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. 1998.
18. Estados Unidos Mexicanos-Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. 2013.