

# Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

Ciudad de Buenos Aires  
Argentina

[www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)  
[info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)



Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
[www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) - [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

***Documento  
Informativo  
No. 9***

**IECS**

***Instituto de Efectividad  
Clínica y Sanitaria***

***Acetato de  
Glatiramer para  
el tratamiento de  
la Esclerosis  
Múltiple***

***Julio de 2002***

## índice

INTRODUCCIÓN .....	3
TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE.....	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	6
RESULTADOS.....	6
RECOMENDACIONES .....	7
BIBLIOGRAFÍA .....	8

### Documento informativo No. 9

Acetato de glatiramer para el tratamiento de la esclerosis múltiple

**Fecha de realización:** Julio de 2002  
**Fecha de revisión:** Julio de 2005

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Ciudad de Buenos Aires, Argentina – [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar).

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Mayo de 2002. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente reproducido para fines educativos y sin fines de lucro. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso que constituye la primera causa de discapacidad de origen neurológico en adultos jóvenes. Si bien no existen datos oficiales, la proyección de datos internacionales de prevalencia hace suponer que existen en nuestro País más de 25.000 personas con esclerosis múltiple.

Generalmente la enfermedad se manifiesta por primera vez en individuos de entre 20 a 40 años, con una frecuencia relativa de alrededor de 2 a 1 en mujeres respecto a los hombres.

La esclerosis múltiple se caracteriza por episodios de inflamación del tejido cerebral y médula espinal que determinan la remoción de las vainas de mielina de las fibras de conducción nerviosa y ulteriormente la formación ulterior de múltiples áreas de tejido cicatrizal (placas de esclerosis) a lo largo de las fibras nerviosas.

El resultado de este proceso es el enlentecimiento o el bloqueo completo de la transmisión de señales aferentes y eferentes del sistema nervioso central, lo que puede comprometer o abolir funciones tanto motoras como sensitivas.

Existen varias formas clínicas de esclerosis múltiple.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes comienzan con la variedad denominada esclerosis múltiple con brotes y remisiones (que se abreviará RRMS de aquí en adelante). En esta forma de la enfermedad existen ataques recurrentes de pérdida de funciones neurológicas (brotes o recaídas) separados por periodos de recuperación completa o incompleta (remisiones).

Un brote se define como un periodo de al menos 24 horas de duración, en el que el examen puede encontrar evidencias objetivas de desarrollo de nuevos síntomas, o de empeoramiento de síntomas existentes, y que se produce luego de un periodo de estabilidad clínica en el curso de la enfermedad de al menos un mes. Frecuentemente las recaídas se manifiestan como progresiones en la disfunción neurológica que subsecuentemente remiten, aunque no siempre de manera completa.

Las recaídas varían en términos de severidad y duración, producen reducciones en la calidad de vida de los pacientes y su tratamiento suele determinar la necesidad transitoria de recursos adicionales a los sistemas de salud.

Luego de alrededor de 10 años (sin tratamiento) alrededor de la mitad de los pacientes con RRMS comienza un deterioro progresivo continuo, que puede además incluir brotes agudos. Esta forma

de la enfermedad es denominada esclerosis múltiple secundariamente progresiva (que se abreviará SPMS de aquí en adelante).

Desde el punto de vista de la prevalencia, de manera general puede considerarse que el 45% del total de la población con esclerosis múltiple padece la forma RRMS y el 45% la forma SPMS.

Un tercer tipo de enfermedad (que representa alrededor del 10% de los casos totales) es la esclerosis múltiple primaria progresiva, caracterizada por un deterioro neurológico ininterrumpido e inexorable desde el momento del diagnóstico.

Existe una cuarta forma clínica infrecuente, denominada esclerosis múltiple benigna, en la cual la enfermedad no determina daño neurológico luego de las manifestaciones iniciales.

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite evidenciar el desarrollo de lesiones en el cerebro y la médula espinal a medida que la enfermedad progresa. La aparición de imágenes de desmielinización en la RMN puede no correlacionarse inicialmente de manera directa con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que las lesiones aparecen a menudo en áreas “silentes” del sistema nervioso central. Sin embargo, las lesiones detectadas suelen ser indicadores precoces de la posterior aparición de cuadros de deterioro neurológico patente. En función de ello se acepta la utilidad de la RMN como método marcador de actividad de la enfermedad y/o de su progresión.

El curso clínico de la esclerosis múltiple es impredecible, con variaciones tanto en la severidad como en la velocidad de progresión. Se acepta que tiende a progresar más rápidamente en los hombres, y en los pacientes de mayor edad al momento del diagnóstico.

La enfermedad suele tener un impacto altamente deletéreo en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple y de sus familias.

Los brotes pueden requerir internación y estar asociados con un nivel importante de discapacidad.

Aún en sus estados iniciales, la esclerosis múltiple socava la autoestima de los pacientes, limita su actividad física y puede deteriorar su rol social, determinando la pérdida del empleo, impidiendo su participación en la vida diaria familiar. La debilidad, fatiga crónica, marcha inestable, problemas en el habla y la incontinencia pueden generar en los pacientes tendencia al aislamiento y la depresión. Adicionalmente, la enfermedad determina una carga emocional y financiera importante en quienes están a cargo del cuidado inmediato de los pacientes, habitualmente familiares o amigos.

La progresión de la enfermedad en términos de pérdida de función neurológica es habitualmente controlada mediante la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

La escala tiene un rango que va de 0 (ausencia de discapacidad) a 10 (muerte).

A modo de ejemplo, se considera que aquellos pacientes que tienen valores de hasta 3,5 en la escala tienen un grado de daño neurológico leve, con un impacto leve o inexistente en las actividades habituales de la vida diaria.

Los pacientes con valores de entre 4 y 5,5 sufren limitaciones para deambular en distancias menores a 500 metros, y suelen precisar ayuda para movilizarse (bastones, etc.).

Un score de 7 indica que el paciente está restringido a movilizarse en silla de ruedas.

La progresión a la forma secundariamente progresiva (SPMS) generalmente tiene lugar en pacientes con valores de EDSS superiores al rango 2,5 - 4,5.

Una característica importante a tener en cuenta para interpretar scores de EDSS es la “no linealidad” de la escala, que determina que iguales incrementos en la escala tengan distinto impacto en la calidad de vida de los pacientes dependiendo del valor en el cual se producen. Por ejemplo, un incremento en una unidad en un paciente con un score alto se asocia a un aumento dramático de la discapacidad.

## **TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE**

Cuatro líneas generales componen el tratamiento de la esclerosis múltiple:

Control de síntomas y manejo de discapacidad con tratamiento médico, kinesiología, terapia ocupacional, fonoaudiología y fármacos generales;

Manejo de las consecuencias emocionales y sociales de los brotes y la discapacidad progresiva;

Tratamiento de los brotes agudos con glucocorticoides;

Tratamiento con agentes modificadores del curso de la enfermedad, orientados a disminuir la frecuencia y/o severidad de los brotes y/o a enlentecer el curso de la enfermedad. Los interferones beta y el glatiramer son las únicas opciones disponibles en esta categoría.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El glatiramer (acetato de glatiramer, copolímero 1b, Copaxone®) es una sal de ácido acético con polipéptidos sintetizados a partir de cuatro aminoácidos (GLAT: glutámico, lisina, alanina y tirosina). El polímero tiene una secuencia aleatoria pero una relación molar fija (G:1,4; L:3,4; A:4,2; T:1,0) y su estructura química es similar a la de la mielina (y radicalmente diferente a la de los interferones).

El glatiramer se comercializa en la mayoría de los países del mundo, y está autorizado exclusivamente para el tratamiento de la forma RRMS de la esclerosis múltiple.

La droga reduce la inflamación alrededor de los nervios que habitualmente precede los brotes de esclerosis múltiple. Si bien el mecanismo de acción es desconocido, se piensa que actúa inhibiendo la presentación de antígenos a los leucocitos e induciendo la formación de linfocitos T supresores antígeno específicos.

La administración de glatiramer se asocia a efectos adversos que en general son fácilmente manejables, como vasodilatación cutánea, sensación de opresión en el pecho, palpitaciones, ansiedad, disnea y reacciones locales en el lugar de inyección.

Debido a su estructura química polipeptídica el glatiramer tiene propiedades antigénicas y puede inducir el desarrollo de anticuerpos específicos en algunos pacientes.

Teóricamente, existe posibilidad que dichos anticuerpos den lugar a reacciones alérgicas o se ligen a la droga neutralizando sus efectos. Sin embargo, la importancia de la formación de anticuerpos en la modificación de la efectividad de la droga es incierta, dado que estos problemas no han sido reportados en la práctica clínica hasta el momento.

El glatiramer se administra diariamente por vía subcutánea, en dosis de 20mg.

## RESULTADOS

Los resultados de un único ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos entre determinaron que la entidad regulatoria en medicamentos norteamericana (FDA) aprobara a fines de 1997 la comercialización del glatiramer para el tratamiento de pacientes con RRMS.

El ensayo reclutó 251 pacientes de entre 18 y 45 años de edad con diagnóstico clínico de esclerosis múltiple, con al menos 2 brotes en los 2 años previos a su ingreso al estudio y con score en la escala EDSS menor a 5.

Los pacientes fueron asignados al azar a dos grupos de tratamiento durante dos años: uno de ellos recibió diariamente 20mg de glatiramer por vía subcutánea y el otro un placebo adecuado.

El objetivo del estudio fue la comparación de la frecuencia de brotes entre ambos grupos.

Los resultados mostraron la eficacia del glatiramer, con una reducción del 29% en promedio, lo que es equivalente a afirmar que la droga evita un brote cada 2,5 años. La reducción ha sido adecuadamente demostrada para los dos primeros años de tratamiento.

El mayor tamaño de efecto fue observado en pacientes con menor discapacidad (EDSS menor a 2).

Varios estudios de extensión fueron realizados sucesivamente sobre el mismo grupo de pacientes, con el objetivo de determinar la utilidad de glatiramer en tratamientos por periodos mayores a dos años. El último de ellos evalúa pacientes con RRMS luego de 8 años de tratamiento con glatiramer.

Si bien su validez es altamente cuestionable (estudio abierto, seguimiento de solo 73 pacientes) los datos indicarían que en el 75% de los casos la enfermedad se mantuvo sin cambios o incluso mejoró (en términos de discapacidad acumulada a lo largo del tiempo). Los ensayos clínicos no han demostrado que el glatiramer incremente la supervivencia de los pacientes, ni que disminuya la discapacidad a largo plazo.

## **RECOMENDACIONES**

El glatiramer es un medicamento utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple en su forma clínica con brotes y remisiones (RRMS).

El producto ha demostrado eficacia en la disminución de la frecuencia de brotes en pacientes que tienen esta forma clínica de la enfermedad, y que han tenido 2 brotes en el periodo de dos años previos al tratamiento. La disminución en la frecuencia de brotes esperable es del alrededor del 30%.

Dado que al momento actual no existen indicios respecto a que existan diferencias sustanciales de eficacia o seguridad entre los tratamientos modificadores de la enfermedad (glatiramer, interferón beta 1a e interferón beta 1b) la selección del producto a utilizar debiera hacerse en función de las preferencias individuales respecto a efectos adversos y la conveniencia económica.

Comentarios respecto a políticas de cobertura:

En nuestro País, si bien los tratamientos con glatiramer e interferones beta para esclerosis múltiple no se encuentran específicamente incluidos en el PMO, se encuentran desde este año dentro del listado de los medicamentos de alto costo y baja incidencia cuya cobertura por agentes del seguro de salud es pasible de reintegro a través de la Administración de Programas Especiales (en el marco de la Resolución 1/98, que incluye a los tratamientos antiretrovirales, los factores de coagulación para hemofílicos, la enzima para tratamiento de enfermedad de Gaucher, etc.).

El único criterio de inclusión que se menciona es que los pacientes con esclerosis múltiple deban haber tenido dos brotes previos.

Recientemente, y luego de una prolongada evaluación de costo efectividad, el sistema de salud del Reino Unido determinó que no cubrirá en lo sucesivo nuevos tratamientos con glatiramer o interferones beta a pacientes con esclerosis múltiple.

Si bien acepta que las drogas tienen el efecto demostrado y que una proporción de los pacientes que las reciben refieren mejoría, el sistema de salud británico toma tal decisión porque entiende que la escasa efectividad de los tratamientos no justifica su elevado costo, y por lo tanto asignará sus recursos a otros tratamientos más costo efectivos.

## **CITAS BIBLIOGRÁFICAS**

Copolymer reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III, multicenter, double blind, placebo controlled trial

Johnson KP, Brooks BR et al.

Neurology 1995; 45: 1268

Interferon beta 1 a, Interferon beta 1 b, glatiramer acetate, and mitoxantrone for treatment of multiple sclerosis

Institute for Clinical Systems Improvement

ICSI Technology Assessment Report N°11, August 2001

Disease modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review

Clegg A, Bryant J, Milne R

Health Technology Assessment, Vol 4 N°9, 200

Guidance on the use of beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis

National Institute for Clinical Excellence - National Health Services

Technology Appraisal Guidance N° 32, January 2002

Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis

Tappenden P et al.

Centre for Bayesian Statistics and Health Economics – University of Sheffield, July 2001

Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer acetate

Weinstein A et al.

Arch Neurol 1999; 47:319