

26 de julio de 2016

EVALUACIÓN ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON GM604 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Fecha de inicio: 18-01-2016

Fecha actualización anterior: 16-03-2016

Fecha última actualización: 21-07-2016

Código interno: IURETS000620160721ANMAT

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad de causa desconocida del sistema nervioso central, caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral (neuronas motoras superiores), tronco del encéfalo y médula espinal (neuronas motoras inferiores). La consecuencia es una debilidad muscular que avanza hasta la parálisis, extendiéndose de unas regiones corporales a otras. Amenaza la autonomía motora, la comunicación oral, la deglución y la respiración, aunque se mantienen intactos los sentidos, el intelecto y los músculos de los ojos. El paciente necesita cada vez más ayuda para realizar las actividades de la vida diaria, volviéndose más dependiente y habitualmente fallece por insuficiencia respiratoria en un plazo de 2 a 5 años, aunque en el 10% de los casos la supervivencia es superior¹.

En la ELA, las neuronas motoras relacionadas con los movimientos oculares (oculomotores) y los músculos esfinterianos (relacionados con la función genital y urinaria) no se alteran. Tampoco se afecta la sensibilidad superficial ni la profunda, el sistema sensorial, el estado de conciencia, ni compromete el funcionamiento del músculo liso, regulado por el sistema nervioso vegetativo responsable de la inervación de los órganos internos.

Esta enfermedad, pese a su escasa prevalencia, constituye un problema importante de salud, dada su gravedad y por el importante sufrimiento que supone para los pacientes, sus familias y la limitada esperanza de vida de los mismos. Su gran capacidad invalidante, la necesidad de cuidados permanentes y cambiantes, la gravedad de sus complicaciones, los cambios en la estructura y la dinámica familiar así como los problemas emocionales y psicológicos que genera, son aspectos complejos e irreversibles de la misma que requieren respuestas muy ágiles, coordinadas y accesibles para el enfermo y su entorno familiar¹.

Epidemiología

La incidencia universal de la ELA permanece constante entre 1 y 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año¹.

Se acepta que los casos familiares suponen entre el 5 y el 10% de todas las ELAs, aunque este porcentaje puede estar infravalorado². Predomina en la quinta y séptima décadas de la vida; comenzando entre los 50-59 años de edad con un pico máximo a los 75 años disminuyendo a partir de los 80 años o más.³

Tecnología

GM604 es un fragmento de péptido de seis aminoácidos sintéticos, parte de una proteína más grande, que es un factor de crecimiento llamado factor motoneurotrófico. GM604 del laboratorio Genervon es un péptido con una secuencia reguladora idéntica a uno de los sitios activos de factor neurotrófico motor humano y es fabricado por síntesis.

Pregunta

¿En pacientes con ELA, la administración endovenosa (EV) de GM604 en comparación con placebo produce una mejoría clínicamente significativa?

Búsqueda Bibliográfica

Palabras claves: Genervon GM604, GM604 in treatment of amyotrophic lateral sclerosis disease⁴.

En <https://clinicaltrials.gov/> se halló 1 estudio desarrollado por el laboratorio Genervon. Luego se encontraron opiniones y comentarios sobre ese estudio por parte de asociaciones médicas, asociaciones de pacientes portadores de ELA y de neurólogos expertos en el tema, que están disponibles en Google académico y en búsqueda libre en Google. No se obtuvo información sobre el fármaco, buscando en EMA, CADTH, Blue Cross, Blue Shield, Pub Med, Cochrane Library ni en el NICE (NHS-UK).

Descripción y análisis del estudio disponible

Se trata de un estudio de fase 2 temprana doble ciego, aleatorizado 2:1 que incluyó a 12 participantes portadores de ELA, 8 con tratamiento activo y 4 con placebo.

El objetivo primario de este estudio fue medir los cambios en distintos biomarcadores encontrados en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes (SOD1, cistatina C, y Tau).

Intervención: se administraron 6 dosis de GM604 (bolo EV en aproximadamente 1 minuto de 6,4 ml de GM604 50mg/ml en el grupo estudio y 6 dosis de placebo en el grupo control en las primeras dos semanas, los días lunes miércoles y viernes. El periodo de seguimiento fue de 12 semanas. Se recogieron muestras de LCR antes de iniciar el tratamiento (línea de base), a la finalización del tratamiento (semana 2) y al final del período de observación (12 semanas).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con ELA familiar y esporádica, con aparición de los síntomas menor o igual a 24 meses previos a la inclusión.
- Edad > 18 años.
- Cumplir con los criterios diagnósticos de El Escorial³ usados como guías diagnósticas de ELA.
- Los pacientes podían estar con una dosis estable de riluzol durante al menos un mes o no tomar o iniciar riluzol durante la duración del ensayo.
- No podían recibir cualquier medicamento experimental durante el último mes, ni un fármaco con cinco veces la vida media del fármaco experimental.
- Tener una capacidad vital forzada (FVC) \geq 65% de la capacidad prevista para la edad, altura y sexo.
- Haber completado totalmente el formulario de consentimiento informado.
- Capacidad de cumplir con los procedimientos del estudio.

- Las mujeres en edad fértil debían estar realizando control de la natalidad. Las mujeres en edad de procrear, debían presentar un test de embarazo negativo
- Los médicos participantes debían poseer capacidad de realizar una punción lumbar para recoger líquido cefalorraquídeo.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de enfermedad hepática, insuficiencia renal grave, diabetes, enfermedad coronaria, cáncer.
- Anormalidad clínicamente significativa en el ECG.
- Cualquier condición comórbida que hiciera poco probable la finalización del ensayo:
 - FVC <65%.
 - La presencia de coagulopatías.
 - Alergia a los anestésicos locales.
 - Problema con la presión del LCR.
 - Infección de la piel en el sitio de la punción lumbar.
 - Índice de masa corporal (IMC) >32 kg/m².
 - Condiciones médicas o quirúrgicas en las que estuviera contraindicada la punción lumbar.
 - Uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, como Plavix, Aggrenox, Ticlid, warfarina y coumadin.

Medidas primarias de resultados

Eficacia: porcentaje de cambio de los biomarcadores en LCR en la semana 12 desde la línea de base.

Seguridad: frecuencia de eventos adversos y de eventos adversos graves; cambios en los signos vitales y en los valores de laboratorio.

Tolerancia: La capacidad de completar las primeras 2 semanas de tratamiento activo en el estudio.

Medidas de resultado secundarias

Cambio porcentual de otros biomarcadores (no refiere cuales) en el LCR en la semana 12 desde la línea de base no como punto final primario. La eficacia de variación porcentual del biomarcador en el LCR al final de la semana 2 a partir de la línea de base.

Se utilizó la Escala de Evaluación Funcional de la ELA (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, ALSFRS) y la versión revisada (ALSFRS-R)⁵ que amplía los aspectos respiratorios y permite monitorizar el grado de afectación y progresión de la enfermedad.

ALSFRS-R: Cambio progresivo en cada paciente determinado a partir de los siguientes datos: 1) inicio de los síntomas, 2) la línea de base, 3) examen al final de la semana 2, 4) examen al final de la semana 6 y 5) al final de la semana 12.

La capacidad vital forzada (FVC): Cambio progresivo en la capacidad vital forzada (FVC) a partir de los siguientes datos: 1) inicio de los síntomas, 2) la línea de base, 3) examen en el final de la semana 2 4) el examen al final de la semana 6 y 5) el examen en el final de la semana 12.

Hora de levantarse y avanzar (TUG).
Fuerza muscular

Progresivo cambio de la fuerza muscular medida por la puntuación de un dinamómetro de mano siguientes datos: 1) comienzo de los síntomas; 2) la línea de base; 3) examen al final de la segunda semana; 4) examen al final de la semana 6 y 5) al final de la semana 12.

Porcentaje de cambios en biomarcadores en sangre entre el periodo basal y 1) al final de 1; 2) en el final de la semana 2; 3) en el final de la semana 6 y 4) en el final de la semana 12.

Tasa de mortalidad desde el periodo basal a las 2, 6, y 12 semanas.

Resultados

NO DISPONIBLES. Estudio Fase IIA terminado en julio de 2014 y presentado a la FDA en agosto 2014. Genervon no ha publicado los resultados. Sin embargo, emitieron un comunicado de prensa en octubre del 2014 alegando que ellos vieron un efecto "estadísticamente significativo" en los datos clínicos y de los biomarcadores.

Análisis del estudio:

Independientemente de no disponer de los resultados del estudio, del protocolo disponible en clinicaltrials.gov, pueden enunciarse las siguientes observaciones:

1. Los resultados de este estudio no han sido publicados por el Laboratorio Genervon, y sin embargo emitieron un comunicado de prensa en octubre del 2014 alegando que ellos vieron un efecto "estadísticamente significativo" en los datos clínicos y de los biomarcadores.
2. El tamaño de la muestra resulta escaso aún para esta enfermedad rara y en un estudio fase II.
3. El período de seguimiento de 12 semanas es insuficiente para evaluar la eficacia del fármaco en estudio.
4. El punto final primario de resultado se basa en el cambio de los parámetros de biomarcadores de los que no hay suficiente experiencia para saber si realmente son predictivos o no de la progresión de la enfermedad por lo que es incierto estimar si producen beneficio.
5. En ningún momento se especifica que porcentaje de variación se considera significativo para los biomarcadores evaluados.
6. No se especifica que variación de la CVF se consideró significativa.

Opiniones de Asociaciones médicas, expertos en el tema y asociaciones de pacientes.

1. Asociación Argentina ELA⁶

GM604 es un hexapéptido derivado del factor motoneurotrópico. Con respecto al estudio de Fase II disponible, debemos tener en cuenta que la ELA es una enfermedad muy heterogénea y el bajo número de los pacientes incluidos en el mismo, podría mostrar resultados no concluyentes. En segundo lugar, el muy corto período de seguimiento no permite evaluar efectos a más largo plazo (usualmente se necesitan ensayos clínicos con un seguimiento de al menos 1 año). Por otra parte, los biomarcadores utilizados como medida de punto final pueden no ser parte de la fisiopatología de la enfermedad. Por último, en los EE.UU., la FDA al momento actual no ha aprobado la droga ni siquiera para su uso compasivo y ha reclamado a Genervon que haga público sus datos de eficacia y reporte de efectos adversos del estudio.

<http://www.asociacionela.org.ar/>

2. Posición de la Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica⁷

La Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica⁷ refiere que se trata de un nuevo factor que se encuentra en una etapa inicial de los estudios sobre su posible eficacia. En este caso, se presentan unos resultados con un número de pacientes muy reducido y basados casi prácticamente en el cambio de unos parámetros de biomarcadores de los que no existe suficiente experiencia para saber si realmente son predictivos o no de la progresión de la enfermedad. Esta nueva molécula se encuentra aún en una etapa que aguardar a que la FDA determine si puede continuar o no con la investigación y ni siquiera la da por útil en esa enfermedad. Recientemente, hemos tenido una desagradable experiencia en unos ensayos clínicos que se estaban desarrollando en Francia pese a seguirse todos los controles de seguridad. Estamos deseosos que más pronto que tarde este o cualquier otro grupo investigador, logre dar con una cura para esta maldita enfermedad y entendemos la desesperación y ansiedad de los pacientes para que se obtengan resultados de forma inmediata pero por desgracia las prisas en estos casos suelen llevar a más desastres que a éxitos. Por eso la investigación debe seguir siempre todos sus pasos y evitar buscar atajos.

3. Genervon GM604: Posición de los Miembros de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA. (ALSTDI)⁶

Como muchos de ustedes saben, hay un creciente debate sobre la droga GM604, un compuesto fabricado por la empresa farmacéutica estadounidense Genervon. Como organismo internacional, hemos recogido las declaraciones de nuestras asociaciones miembros para ayudar a otros a responder a las preguntas de sus comunidades locales afectadas por la ELA. Es la opinión de ALSTDI⁶ que esta prueba es demasiado pequeña y corta de plazo para medir estadísticamente un efecto sobre la progresión de la enfermedad. Sin embargo, creemos que Genervon debe continuar su esfuerzo, con su compuesto, incluyendo la organización y ejecución de ensayos clínicos adicionales.

<http://www.asociacionela.org.ar/>

4. FDA - Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Statement⁸

La FDA reconoce la necesidad crítica de nuevos tratamientos eficaces para la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estamos comprometidos a trabajar con las compañías farmacéuticas y la comunidad de ELA para facilitar el desarrollo y aprobación de fármacos para el tratamiento de esta enfermedad devastadora. La FDA está dispuesta a utilizar todas las vías de desarrollo y aprobación acelerados a su disposición para avanzar en este objetivo común. Exigimos a Genervon liberar todos los datos de su ensayo recientemente terminado con el fin de permitir una discusión detallada de los resultados del ensayo entre las partes interesadas con ELA. Estos datos proporcionarían la base más fuerte para evaluar los cambios relacionados con las drogas en los parámetros de eficacia y seguridad. La FDA continuará con un asesoramiento detallado y apoyo a Genervon mientras que desarrollen un mayor estudio de GM604 para determinar si es seguro y eficaz para el tratamiento de la ELA. Seguimos comprometidos a trabajar con la comunidad de ELA para encontrar tratamientos eficaces para esta enfermedad.

<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm443242.htm>

Genervon informa que le solicitó a la FDA en una reunión mantenida en febrero de 2015, que considere asignarle la condición de "aprobación acelerada" para el producto GM604. Según lo que informa Genervon en su página web con fecha diciembre de 2015, tal condición aún no le fue otorgada.

<http://www.genervon.com/genervon/PR20151210.php>

5. The ALSUntangled Group (2016): ALSUntangled No. 34: GM604, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2016.1164940>

Genervon nunca reveló el mecanismo de acción de la droga, ni ante el requerimiento de asociaciones profesionales especializadas. La información disponible nace de la solicitud de patente y es confidencial. Solo tres estudios en animales son comunicados con éxito como factor neurotrófico. Al mismo tiempo otros neurotróficos probados a lo largo del tiempo no dieron resultado en ELA. Al día de hoy no hay evidencia disponible de su mecanismo de acción y los estudios en animales fueron financiados por Genervon. Es imposible trasladar al ser humano estos hallazgos beneficiosos comunicados por el laboratorio y no publicados en ninguna revista con revisión de pares.

No está demostrada su eficacia, ni su seguridad ni tampoco el significado de los biomarcadores. Los escasos estudios no publicados salvo en el website del laboratorio son considerados de muy baja calidad.

Parece tener un mecanismo biológico de acción en animales, pero no está claro que este mecanismo sea relevante en ELA.

La serie de casos que se presentan con beneficios para los pacientes, no están validados de forma independiente, son escasos y no publicados en revista con revisión de pares.

El único trial es de muy corta duración para una enfermedad como ELA y tampoco fueron validados en forma independiente, ni publicados.

El uso con fines compasivos o uso de excepción, constituye una oportunidad para muchas personas, pero su aceptación se basa en datos validados y promisorios, cuando se trata de drogas emergentes. En este caso el llamativo ocultamiento de los resultados de los pocos estudios no permite autorizar su uso, dado que no está demostrada su eficacia ni su seguridad. Mucho menos es tolerable que el laboratorio lo venda con fines de lucro y no como mera recuperación de costos razonables.

Table I. TOE Grades for GM604 as an ALS treatment.

Tabla I. Grados TOE para GM604 como un tratamiento de la ELA.

Grado Explicación

Mecanismo D Actúa sobre un mecanismo biológico (en un modelo animal del accidente cerebrovascular), pero no está claro que este mecanismo sea relevante en ELA

Pre-clinical D Sin estudios de revisión de expertos reportando beneficios en modelos de ELA (en la página web Genervon)

Casos D Informes subjetivos de beneficio sin una validación diagnóstica independiente de beneficios

Ensayos U Datos de un pequeño estudio de corta duración, pero esto no se ha publicado en una revista revisada por expertos del ramo

Riesgos U No hay suficiente información verificable independiente para que nosotros podamos hacer alguna conclusión aquí

Opiniones de expertos

Fitzgerald⁹ refiere que muchos investigadores y clínicos de ELA son escépticos de las afirmaciones del promotor del fármaco, que se basan en los hallazgos de una persona de 12 en un ensayo de fase 2 que no han sido publicados en la literatura científica. Lo poco que se sabe sobre GM604 proviene de la página web del desarrollador de la droga, con sede en California, Genervon Biofarmacéuticos <http://bit.ly/ALS-GM604>

□ Stanley H. Appel⁹, MD, FAAN, director del Instituto neurológico Metodista de Houston dijo que la empresa no ha presentado todos los datos en una forma revisada por pares que justifique refrendar su producto para nuestros pacientes con ELA".

□ Jeremy M. Shefner⁹, MD, PhD, FAAN, profesor y presidente de neurología y director asociado del Instituto Neurológico Barrow en la Universidad de Arizona en Phoenix, dijo que cuando sus pacientes con ansiedad le piden información sobre GM604, explica, "no tenemos ningún dato que sugiera que esto es un fármaco útil." los expertos dicen que no está claro cuál es el mecanismo acción de la droga. Asimismo, dijo que el enfoque que ha tomado Genervon de informar sus resultados de su investigación a través de comunicados de prensa basados en la Web y otras declaraciones es, por lo menos inusual". Cada empresa donde trabajo presenta sus resultados en reuniones científicas tan pronto como es posible hacerlo.

□ Un grupo de investigadores de ELA, entre los que se incluyen a los Dres. Shefner, Rothstein y Terry Heiman-Patterson⁹, hicieron pública una carta a la comunidad donde refieren que escucharon sobre una reunión para acelerar la aprobación de GM604. En dicha carta refieren que el estudio es muy pequeño de corta duración y al igual que en otros estudios de este tamaño es muy difícil establecer si existe algún beneficio para los pacientes con ELA.

□ El doctor Heiman-Patterson⁹ dijo que hoy día en ausencia de la liberación formal de los datos de la fase II no hay manera que los científicos puedan evaluar esta investigación y determinar si los resultados son sólidos y si se justifican la realización de más pruebas.

Comentarios Finales

Se resumió la evidencia disponible, la opinión de expertos y sociedades científicas y de pacientes relacionadas a ELA y todos coinciden en que no puede evaluarse si la droga es útil y segura hasta el día de hoy.

La particular forma en la que se difundieron tempranamente los presuntos beneficios de la droga en cuestión llevó a que se estimara que podría tratarse de una esperanza real para los pacientes con ELA. Transcurridos varios meses desde el impulso inicial para su administración, la ausencia de evidencias válidas cuestiona severamente la racionalidad de esa indicación. Llama la atención que la FDA no se haya expedido en el análisis del estudio Fase II luego de 18 meses, tratándose de un fármaco destinado a beneficiar a pacientes en grave estado, muchos de ellos, desesperante. Tampoco se expidió sobre la solicitud de considerarlo un producto para un procedimiento de aprobación acelerada. Sugirió sin embargo iniciar un estudio Fase III que el laboratorio no ha programado por ahora.

El laboratorio GERNERVON comunicó recientemente la opinión positiva sobre GM604 de la Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) y que fue girado a la EMA. Solo el 7% promedio de las opiniones positivas sobre drogas huérfanas son luego autorizadas por EMA para su uso en Europa. Se debe esperar el dictamen de la EMA. European Medicines Agency.

Recomendaciones

Intervención no recomendada. No se dispone de resultados de estudios científicos que avalen su indicación. No está autorizado por ninguna de agencia reguladora reconocida.

Bibliografía

- 1) Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Sanidad 2009 ministerio de sanidad y política social.
- 2) Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS Task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. Eur J Neurol 2005; 12: 921-38
- 3) González Díaz N., Escobar Barrios E., Escamilla Chávez C. Esclerosis lateral amiotrófica. Monografía. Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación 2003; 15: 44-54
- 4) GM 604 Phase 2A Randomized Double-blind Placebo Controlled Pilot Trial in Amyotrophic Lateral Disease (ALS) (GALS) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01854294
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01854294+&Search=Search>
- 5) Lima S., Pessolano F., Monteiro S., De Vito E. Dimensión respiratoria de la escala ALSFRS-R y la función respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica Medicina (B. Aires) v.69 n.5 Ciudad Autónoma de Buenos Aires set. /oct. 2009
- 6) Genervon GM604: Posición de los Miembros de Alianza Internacional de asociaciones de ELA. <http://www.asociacionela.org.ar/index.php/1585-alsuntangled-gm604>
- 7) GM604 de Genervon - Esclerosis Lateral Amiotrófica
<https://sites.google.com/site/vicortega2/home/medicamentos/gm604>
- 8) FDA - Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Statement
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm443242.htm>
- 9) Fitzgerald S. Experimental ALS Drug Triggers Social Media Hype, But Doctors Say Facts about GM604 Are Slim. NEUROLOGY TODAY | JULY 2, 2015.
- 10) The ALSUntangled Group (2016): ALSUntangled No. 34: GM604, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, <http://dx.doi.org/10.3109/21678421.2016.1164940>
- 11) <http://www.genervon.com/genervon/PR20160429.php>