

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 88-2023/V1/12012023**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ofatumumab (Kesimpta®) en el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Recurrente

**Fecha de publicación: 12/01/2023**

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica e inflamatoria en la que se produce desmielinización focal del sistema nervioso central (SNC) (1). Su origen es multifactorial y resulta probablemente de un cúmulo de factores de riesgo ambientales y genéticos (2).

Constituye una de las principales causas de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes en los países occidentales (3) y afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo (4,5). Su prevalencia varía mucho, siendo más alta en América del Norte y Europa, con más de 100 casos por cada 100.000 habitantes (4). España es una zona de riesgo medio-alto de EM: estudios recientes muestran una prevalencia de entre 80 y 180 casos por cada 100.000 habitantes (6,7). La edad media de aparición oscila entre los 20 y los 40 años y es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La clínica de la enfermedad es muy variable. Cuando los pacientes tienen el primer episodio, denominado síndrome desmielinizante aislado (CIS, de sus siglas en inglés: *Clinically Isolated Syndrome*), suelen presentar síntomas de afectación medular, troncoencefálica, hemisférica o visual (8). En función de la evolución de la enfermedad, la EM se puede clasificar como: esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) (9). Desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con o sin actividad (episodios agudos de disfunción neurológica y/o aparición de nuevas lesiones o captación de contraste y/o progresión). Las formas recurrentes (EMR) engloban tanto formas de EMRR como el subgrupo de pacientes con EMSP activa. Se caracterizan por la aparición de brotes, definidos como episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica que duran días o semanas, seguidos de recuperación total o parcial. Las formas progresivas engloban formas de EMSP y de EMPP. Éstas se caracterizan por evidencia clínica de progresión de la enfermedad, independientemente de las recaídas, durante un periodo de tiempo determinado (10).

En el momento del diagnóstico, entre el 80 y el 85% de los pacientes adultos presentan un fenotipo EMRR y aproximadamente la mitad desarrollarán EMSP en un periodo de tiempo de entre 15 y 20 años. Hasta el 15% de los pacientes presentan EMPP, caracterizada por un

deterioro neurológico progresivo sin brotes desde el comienzo de la enfermedad (8).

El manejo terapéutico se basa en la reducción de la carga inflamatoria (recaídas y lesiones inflamatorias del SNC), ya que la inflamación conduce a la neurodegeneración en esta patología. El objetivo terapéutico en la EMR debe incluir el retraso de la progresión confirmada de la discapacidad. No se dispone de momento de una estrategia para prevenir la EM.

Actualmente se encuentran autorizados en la Unión Europea varios Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FME), entre los que se encuentran:

- *Agentes inmunomoduladores*: interferones beta (IFN $\beta$ ) y acetato de glatirámero (11-15).
- *Anticuerpos monoclonales*: antagonistas de la alfa-4-beta integrina (natalizumab), anti-CD52 (alemtuzumab) y anti-CD20 (ocrelizumab y ofatumumab) (16-19).
- *Agentes inmunosupresores y citotóxicos*.

Entre las terapias orales se encuentran fingolimod, siponimod, ponesimod y ozanimod (análogos de esfingosina) (20-22), teriflunomida (inhibidor de la síntesis *de novo* de pirimidinas) (23), dimetilfumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) (24) y cladribina (análogo nucleósido de la desoxiadenosina) (25).

Para las formas secundariamente progresivas con actividad, los medicamentos disponibles son IFN $\beta$ -1b y siponimod, si bien algunas sociedades contemplan también la utilización de IFN $\beta$ -1a subcutáneo, ocrelizumab y cladribina (8, 26). En 2018 se autorizó ocrelizumab para el tratamiento de las formas primarias progresivas con actividad.

De acuerdo con la guía publicada en 2018 por el Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación de la Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) y la Academia Europea de Neurología (EAN), debe ofrecerse tratamiento temprano con FME a pacientes con CIS y EMRR activa. La selección entre los distintos FME dependerá de las características del paciente y sus comorbilidades, la gravedad o actividad de la enfermedad, el perfil de seguridad y la accesibilidad del medicamento (26). En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, la Sociedad Española de Neurología (SEN) recomienda utilizar fármacos de moderada eficacia para la EMRR: INF  $\beta$ -1b subcutáneo,

INF  $\beta$ -1a (subcutáneo o intramuscular), acetato de glatirámico, teriflunomida o dimetilfumarato (8).

Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con los fármacos de eficacia moderada, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab, fingolimod o alemtuzumab, según factores dependientes del paciente como la gravedad clínica o las comorbilidades. Alemtuzumab se suele reservar para pacientes no candidatos a natalizumab o fingolimod o en los que el tratamiento con estos ha fracasado (8). En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, la guía de la SEN recomienda como terapia inicial natalizumab, fingolimod o alemtuzumab. (8).

Tradicionalmente el tratamiento de la EM se ha abordado mediante una estrategia escalonada (inicio con fármacos de menor eficacia y mayor seguridad, que se escalan a fármacos de mayor eficacia en caso de fracaso terapéutico con el tratamiento previo), sin embargo, cada vez se aconseja más, con el fin de evitar llegar a la fase progresiva de la enfermedad, la terapia de inducción (inicio temprano del tratamiento con fármacos de alta eficacia) (27-29).

## OFATUMUMAB (KESIMPTA®)

Ofatumumab (Kesimpta®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada. Ambas contienen 20 mg de ofatumumab en 0,4 ml de solución. La dosis recomendada es de 20 mg de ofatumumab administrado mediante inyección subcutánea, con dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2 y dosis mensuales posteriores, comenzando en la semana 4. Ofatumumab está destinado a ser autoadministrado por el paciente. La primera inyección se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario.

### Farmacología

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) dirigido específicamente frente a CD20, una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta linfocito B maduro. CD20 también se expresa en una pequeña fracción de linfocitos T activados. La unión de ofatumumab a CD20 desencadena la lisis de los linfocitos CD20+, principalmente por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y en menor medida, por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés: *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*). De este modo, ofatumumab produce una reducción rápida y sostenida de linfocitos B por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), definido como 40 linfocitos/ $\mu$ l. Esta disminución de los niveles de linfocitos B es reversible tras la interrupción del tratamiento, volviendo los niveles de

linfocitos al LIN o al valor basal en una media de tiempo de 24,6 semanas.

### Eficacia (30)

La evaluación de la eficacia de ofatumumab en esclerosis múltiple recurrente (EMR) se llevó a cabo mediante dos estudios pivotaes de fase III [COMB157G2301 y COMB157G2302, en adelante estudio 2301 (ASCLEPIOS I) y estudio 2302 (ASCLEPIOS II), respectivamente]. Ambos estudios siguieron un diseño idéntico: aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador activo (teriflunomida) y en grupos paralelos.

Estos estudios incluyeron un total de 1882 pacientes (927 en el estudio 2301 y 955 en el estudio 2302) de entre 18 y 55 años de edad con un diagnóstico de EMRR o EMSP activa. Se admitieron pacientes diagnosticados en base a la revisión de 2010 de los criterios McDonald (31) con una puntuación en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) de hasta 5,5 que tuviesen evidencia documentada de haber sufrido al menos un brote durante el año previo o 2 brotes durante los 2 años previos, o RM con al menos una lesión que captase gadolinio durante el año previo a la aleatorización. Los pacientes debían haberse mantenido neurológicamente estables durante el mes previo a la aleatorización.

Fueron factores de exclusión los pacientes con EM de más de 10 años de duración y una puntuación EDSS  $\leq$  2, los pacientes con enfermedades crónicas que afectaran al sistema inmune o con síndrome de inmunodeficiencia, entre otros.

La variable principal fue la tasa anualizada de brotes (TAB). Como variables secundarias relacionadas con la discapacidad se incluyeron el tiempo hasta el empeoramiento en la puntuación EDSS (de discapacidad sostenida durante al menos 3 y 6 meses), el tiempo hasta la mejora en la puntuación EDSS (de discapacidad sostenida durante al menos 6 meses), el número de lesiones en T1 detectadas por RM realizada con gadolinio, el número de lesiones nuevas o agrandadas en T2, la concentración sérica de neurofilamento de cadena ligera (NfL) y la tasa de pérdida de volumen cerebral. Las variables relacionadas con la discapacidad se evaluaron en un metaanálisis pre-especificado con los datos combinados de los dos estudios pivotaes.

La duración del tratamiento fue variable para cada paciente. La duración de tratamiento máxima para cada paciente se fijó en 30 meses. La mediana de duración del tratamiento para ambos ensayos fue de 85 semanas.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1 para recibir inyecciones subcutáneas de ofatumumab 20 mg cada 4 semanas comenzando en la semana 4, tras una pauta posológica inicial de tres dosis de 20 mg (en los días 1, 7 y 14) o para recibir cápsulas por vía oral de teriflunomida 14 mg una vez al día. Para asegurar el enmascaramiento, los pacientes recibieron un placebo idéntico al tratamiento que recibía el otro grupo (diseño *double-dummy*). Se llevó a cabo una estratificación en función de la región geográfica

de procedencia y el subtipo de esclerosis múltiple (EMRR o EMPS). Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas en ambos grupos de tratamiento y en ambos ensayos.

En los dos ensayos la edad media de los pacientes incluidos fue de 38,4 años (Desviación Estándar, DE, 8,87), con una duración media de la enfermedad de 8,27 (DE: 7,02) años desde la aparición del primer síntoma y una puntuación EDSS media de 2,9 (DE: 1,4). El 59,8% de los pacientes habían recibido tratamiento previamente con un FME y el 40% de los pacientes presentaban lesiones en T1 realizadas con gadolinio en su RM inicial.

Los resultados de eficacia para ambos ensayos se resumen en las **tablas 1, 2 y 3**.

#### Variable principal

En comparación con teriflunomida, ofatumumab demostró una reducción significativa en la TAB con una diferencia de 0,11 (Rate ratio = 0,49; IC95% 0,37-0,65; p<0,001) para el estudio 2301 y de 0,15 (Rate ratio = 0,42; IC95% 0,31-0,56; p<0,001) para el estudio 2302 (**tabla 1**).

**Tabla 1: Resultados de la variable principal.**

	Ensayo 2301 (ASCLEPIOS I)	
	Ofatumumab (n=465)	Teriflunomida (n=462)
Tasa anualizada de brotes (IC95%)	0,11 (0,09 – 0,14)	0,22 (0,18 – 0,26)
Rate ratio (IC95%)	0,49 (0,37-0,65); p<0,001	
	Ensayo 2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (n=481)	Teriflunomida (n=474)
Tasa anualizada de brotes (IC95%)	0,10 (0,08 – 0,13)	0,25 (0,21 – 0,30)
Rate ratio (IC95%)	0,42 (0,31-0,56); p<0,001	

#### Variables relacionadas con la discapacidad

Con respecto a las variables relacionadas con la discapacidad, los estudios se planificaron para llevar a cabo un análisis combinado con los datos de ambos ensayos; adicionalmente se proporciona el análisis de los resultados en los ensayos individuales (no pre-especificado). La proporción de pacientes que mostraron progresión de la discapacidad a los 3 y 6 meses fue mayor en el brazo de teriflunomida. Las diferencias observadas fueron significativas salvo en la progresión de la discapacidad a los 6 meses del ensayo 2302. En cuanto a la mejora de la discapacidad, no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los ensayos. En el análisis combinado de los datos de ambos estudios, se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta el empeoramiento de la discapacidad mantenido durante 3 y 6 meses, pero no en el tiempo hasta la mejora de la discapacidad (**tabla 2**).

#### Variables relacionadas con imágenes por RM

En cuanto al número medio de lesiones en T1 potenciadas con gadolinio y T2 nuevas o agrandadas por año, en ambos

estudios fueron menores en el grupo de ofatumumab con respecto al grupo teriflunomida (**tabla 3**).

La tasa de abandonos en el estudio 2301 fue anormalmente alta en el brazo de teriflunomida (17,5%) en comparación con el brazo de ofatumumab (10,3%). En el estudio 2302 la tasa de abandonos fue similar, 17,3% y 17,7% para ofatumumab y teriflunomida, respectivamente.

**Tabla 2: Variables relacionadas con la discapacidad.**

	Ensayo 2301 (ASCLEPIOS I)	
	Ofatumumab (n=465)	Teriflunomida (n=462)
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses	11,3	15,4
Hazard ratio (IC95%)	0,65 (0,45-0,96) p=0,029	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses	8,2	13
Hazard ratio (IC95%)	0,61 (0,40-0,93); p=0,022	
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a los 6 meses	9,7	8,2
Hazard ratio (IC95%)	1,19 (0,71-1,98); p=0,52	
	Ensayo 2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab (n=481)	Teriflunomida (n=474)
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses	10,5	14,6
Hazard ratio (IC95%)	0,66 (0,45-0,97); p=0,036	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses	8,0	10,9
Hazard ratio (IC95%)	0,76(0,49-1,17); p=0,209	
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a los 6 meses	12,3	8,1
Hazard ratio (IC95%)	1,52 (0,93-2,47); p=0,094	
	Análisis combinado	
	Ofatumumab (n=944)	Teriflunomida (n=931)
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses	10,9	15,0
Hazard ratio (IC95%)	0,66 (0,50-0,86); p=0,002	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses	8,1	12,0
Hazard ratio (IC95%)	0,68 (0,5-0,92); p=0,012	
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a los 6 meses	11,0	8,1
Hazard ratio (IC95%)	1,35 (0,95-1,92); p=0,094	

**Tabla 3: Variables relacionadas con imágenes por RM.**

	Ensayo 2301 (ASCLEPIOS I)	
	Ofatumumab	Teriflunomida
Número medio de lesiones en T1 realizadas por Gd por RM (IC 95%)	n=432 0,01 (0,01-0,02)	n=422 0,45 (0,36-0,58)
Rate ratio (IC95%)	0,03 (0,01-0,05); p<0,001	
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas por año (IC 95%)	n=440 0,72 (0,61 – 0,85)	n=431 4,00 (3,47 – 4,61)
Rate ratio (IC95%)	0,18 (0,15-0,22); p<0,001	
	Ensayo 2302 (ASCLEPIOS II)	
	Ofatumumab	Teriflunomida
Número medio de lesiones en T1 realizadas por Gd por RM (IC95%)	n=439 0,03 (0,02-0,05)	n=434 0,51 (0,40-0,66)
Rate ratio (IC95%)	0,06 (0,04-0,10); p<0,001	
Número de lesiones en T2 nuevas o agrandadas por año (IC95%)	n=448 0,64 (0,55 – 0,75)	n=443 4,15 (3,64 – 4,74)
Rate ratio (IC95%)	0,15 (0,13-0,19); p<0,001	

En general, en los análisis de subgrupos, el efecto en cuanto a la reducción de la TAB fue consistente. No se dispone de análisis de subgrupos por actividad de la enfermedad, El análisis por tipo de EM está limitado por el tamaño de la muestra de pacientes con EMSP (27 vs. 28 en el estudio 2301 y 29 vs. 24 en el estudio 2302, con ofatumumab y teriflunomida, respectivamente). En el subgrupo de pacientes con EMSP, la TAB con ofatumumab fue de 0,11 (0,06-0,23) y con teriflunomida de 0,20 (0,11-0,36), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (HR= 0,57; IC95%:0,23-1,38).

Un pequeño grupo de pacientes (2,4%) no presentó depleción de linfocitos B; se desconocen las consecuencias a largo plazo para estos pacientes en términos de eficacia. Mediante un análisis post-hoc se ha comprobado que el número de lesiones en T1 realizadas con Gd y el número de lesiones nuevas o agrandadas en T2 al año fue superior en este subgrupo de pacientes.

Para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo de ofatumumab en pacientes con EMR se planificó un estudio de extensión abierto (COMB157G2399), multicéntrico y de brazo único. Este estudio continúa en curso y sus resultados de eficacia aún no están disponibles.

#### Limitaciones, validez y utilidad práctica

La población de los estudios estaba compuesta mayoritariamente por pacientes con EMRR. En pacientes con EMSP no se han encontrado diferencias significativas en la TAB entre ofatumumab y teriflunomida, si bien hay que tener en cuenta que el número de pacientes era reducido en los dos estudios.

Los resultados no son aplicables a pacientes que, presentando EM de más de 10 años de duración tengan una puntuación EDSS  $\leq 2$ , ya que esta población fue excluida de los ensayos.

La principal preocupación metodológica concierne al procedimiento utilizado para controlar la multiplicidad en las variables secundarias. Cada estudio cuenta con una variable principal y varias secundarias y, adicionalmente, algunas variables secundarias se obtienen de la agrupación de ambos estudios. No existe un enfoque metodológico establecido para controlar la multiplicidad en estas agrupaciones. Se ha diseñado una estrategia para controlar la multiplicidad basada en la aproximación presentada por Bretz y Xi (32). Estos autores proponen que si se alcanza el resultado primario dentro de cada estudio y los estudios individuales son homogéneos, se puede evaluar un resultado secundario agrupando los datos de los dos estudios; sin embargo, en este estudio se pretende controlar la multiplicidad en tres ramas diferentes simultáneamente (variables primarias, variables secundarias y variables secundarias en el estudio agrupado). Se considera que el error de tipo I está controlado para la variable primaria en los estudios individuales y que las variables secundarias relacionadas con la discapacidad pueden ser evaluadas con el nivel de significación alcanzado en los datos agrupados; sin embargo, no está claro si la estrategia actual controla de forma efectiva la multiplicidad del resto de variables secundarias (30).

#### Evaluaciones por otros organismos

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha publicado una guía con recomendaciones para el uso de ofatumumab (33) en pacientes con EMRR. En ella se recomienda ofatumumab como una opción de tratamiento en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa, considerando que puede ser utilizado tanto en primera línea como tras otros tratamientos, en una posición similar a ocrelizumab.

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) recomienda el uso de ofatumumab como primera o segunda línea para todas las formas activas de EMR, al igual que ocrelizumab, indicando que la elección entre los distintos tratamientos disponibles debe hacerse de acuerdo con el perfil de seguridad de los fármacos, las formas de administración y las preferencias de los pacientes (34).

#### Seguridad

La seguridad a corto plazo de ofatumumab 20 mg por vía subcutánea en pacientes con EMR se ha evaluado principalmente en los dos ensayos pivotaes 2301 y 2302, con el apoyo de datos adicionales procedentes del estudio de fase II de bioequivalencia entre las plumas y jeringas precargadas (estudio G2102). El número total de pacientes expuestos a la formulación subcutánea de ofatumumab 20 mg es de 1230 (el 94% de los cuales presentaban EMRR); con 946 pacientes procedentes de los estudios pivotaes de fase III (el 40,8% de los cuales eran naïve) y 284 procedentes del estudio G2102. En total, 832 pacientes

estuvieron expuestos a ofatumumab durante al menos 48 semanas y 312 durante al menos 96 semanas.

En los estudios pivotaes no se observaron diferencias en el número total de efectos adversos (EA) entre los brazos de tratamiento, sin embargo, la frecuencia de efectos adversos graves y de interrupciones del tratamiento debido a EA fue mayor en el grupo ofatumumab.

De entre los 1.230 pacientes expuestos a la formulación subcutánea de ofatumumab 20 mg, 953 (77,5%) experimentaron algún EA y 83 de ellos (6,7%) experimentaron EA de grado 3-4. Los EA de grado 3-4 que se reportaron con mayor frecuencia fueron apendicitis (0,7%), infección del tracto urinario (0,3%), descenso en los niveles de inmunoglobulina M (IgM) (0,6%) y reacciones relacionadas con la inyección (0,2%). Otros EA de grado 3-4 que aparecieron en el 0,2% de los pacientes fueron dolor de espalda, colecistitis, depresión, fractura en el pie, gastroenteritis, infección por influenza, neutropenia, neumonía y fractura de tibia.

Durante los estudios pivotaes, se retiraron 54 pacientes (5,7%) debido a EA, de los cuales, 35 (3,7%) lo hicieron debido al descenso en los niveles de inmunoglobulinas, 2 (0,2%) por sarcoidosis pulmonar, 1 por incremento de los niveles de ALT y 1 por incremento de los niveles de AST. El 5,8% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por el descenso en los niveles de inmunoglobulinas.

No se ha reportado ningún fallecimiento durante el tratamiento con ofatumumab en ninguno de los estudios. El número total de pacientes con EA graves en los estudios pivotaes fue superior en el grupo ofatumumab (9,1%) que en el grupo teriflunomida (7,9%). Los EA graves más frecuentes fueron infecciones (2,5% en el grupo ofatumumab y 1,8% en el grupo teriflunomida). La frecuencia superior en EA graves en el grupo ofatumumab fue debida a apendicitis, reportada en 8 pacientes (0,8%). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EA graves también fue superior en el grupo ofatumumab (1,2%) frente al grupo teriflunomida (0,8%).

Los EA de especial interés fueron las reacciones relacionadas con la inyección, infecciones y potenciales neoplasias o trastornos pre-neoplásicos:

- *Reacciones relacionadas con la inyección:* son frecuentes con la primera y segunda dosis de ofatumumab. Incluyen reacciones sistémicas (fiebre, cefalea, escalofríos, mialgia, fatiga, etc.) (20,2%) y reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, inflamación, calor, picor, etc.) (10,8%). No se detectaron diferencias en la frecuencia de estas reacciones entre los distintos lugares de inyección (brazo = 13,3%, muslo = 16,4%, abdomen = 14,8%). Las reacciones adversas relacionadas con la inyección que se reportaron con dosis de 20 mg fueron manejables; sin embargo, con dosis superiores se han reportado reacciones más graves como síndrome de liberación de citoquinas, angioedema u otras. Las reacciones relacionadas con la inyección en el grupo de ofatumumab fueron inconsistentes entre los dos estudios. Se

produjeron en el 16% y 24% de los pacientes, respectivamente, en el ensayo 2301 y 2302.

- *Infecciones:* el uso de fármacos anti-CD20 se asocia con un riesgo incrementado de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. La proporción global de pacientes con infecciones fue similar entre los grupos de tratamiento. Las infecciones más frecuentes fueron nasofaringitis (18%), infección del tracto respiratorio superior (10,3%), infección del tracto urinario (10,3%) e influenza (6,6%). La aparición o reactivación de infecciones por herpes, incluyendo infecciones oftálmicas, se vio incrementada en el grupo ofatumumab (4,9%) con respecto al grupo teriflunomida (4,2%). No se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), infecciones criptocócicas o reactivación de hepatitis (los pacientes con riesgo de desarrollar o sufrir una reactivación de estas infecciones fueron excluidos de los estudios).

- *Neoplasias o trastornos pre-neoplásicos:* No se observó un incremento en la frecuencia de neoplasias o trastornos pre-neoplásicos con ofatumumab en comparación con teriflunomida en los ensayos clínicos con pacientes con EMR, sin embargo, el tiempo de estudio y seguimiento fue muy corto para el desarrollo de neoplasias. La depleción continuada de linfocitos B puede afectar a la capacidad del sistema inmunitario de detectar y eliminar células cancerosas, lo que podría implicar un incremento en el riesgo de desarrollo de tumores sólidos. Los datos disponibles actualmente no permiten excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en el tratamiento a largo plazo con ofatumumab.

Con respecto a los parámetros de laboratorio, se ha detectado riesgo de citopenia (incluyendo neutropenia prolongada y tardía) y de anomalías en las inmunoglobulinas. Durante los estudios, la incidencia global de EA relacionados con neutropenia fue del 1% en el grupo ofatumumab, frente al 3,4% en el grupo teriflunomida. El riesgo de citopenia durante el tratamiento con ofatumumab se considera clínicamente relevante, por lo que ofatumumab no debe ser administrado a pacientes inmunocomprometidos. Los niveles de IgM descendieron en la mayoría de los pacientes.

Los eventos cardiovasculares son un riesgo identificado con Arzerra® (una formulación de ofatumumab de 100 y 1000 mg administrada por perfusión intravenosa) y otros anticuerpos monoclonales anti-CD20. Durante los estudios pivotaes, 26 pacientes del grupo ofatumumab (2,7%) reportaron trastornos cardíacos, frente a 33 pacientes (3,5%) del grupo teriflunomida.

El uso de ofatumumab durante el embarazo y la lactancia puede provocar depleción de células B y linfocitopenia transitoria en los neonatos y, por lo tanto, infecciones y posibles problemas con la seguridad y eficacia de las vacunas. Por ello, se debe evitar el tratamiento con ofatumumab durante el embarazo, a menos que el potencial beneficio para la madre supere los riesgos potenciales para el feto. En humanos, la excreción de IgG a través de la leche ocurre durante los primeros días después del parto y

no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este corto periodo de tiempo.

El estudio de extensión abierto COMB157G2399 continúa en marcha y se espera que sea completado en 2029. Una publicación reciente lleva a cabo un análisis intermedio con los datos de seguridad del mismo (35). En él se incluyen en total 1.969 pacientes con una exposición a ofatumumab de 4.239 años-paciente. En general, la naturaleza y la frecuencia de los EA más comunes fueron comparables a los reportados durante los estudios pivotales y no se identificó ninguna nueva señal de seguridad. Se produjeron 2 muertes (una por neumonía por COVID-19 y otra por suicidio), ninguna de las cuales se consideró relacionada con el tratamiento con ofatumumab. Se detectaron neoplasias en 11 pacientes (0,3%). La incidencia de EA graves durante la exposición a ofatumumab no se incrementó con el tiempo.

### Valoración del beneficio clínico

El uso de ofatumumab redujo significativamente el riesgo de brotes en pacientes con EMR activa en comparación con el uso de teriflunomida. La TAB fue menos de la mitad en los pacientes tratados con ofatumumab con respecto a los tratados con teriflunomida. Este efecto se ve reforzado por la reducción clínicamente relevante del riesgo de empeoramiento de la discapacidad sostenido durante 6 meses que se observa en el análisis combinado de los dos ensayos pivotales. La magnitud de la reducción del riesgo de sufrir un brote fue notable y se considera clínicamente relevante. En general, los efectos favorables de ofatumumab en pacientes con EMR activa están bien documentados.

### DISCUSIÓN

Ofatumumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (19).

Su eficacia se ha estudiado en una población con afectación leve-moderada (puntuación EDSS media en los ensayos de aproximadamente 2,9; con un rango de 0 a 5,5) (36), incluyendo tanto a pacientes naïve con diagnóstico reciente (40,2%) como a pacientes previamente tratados con FME. La edad media de los pacientes incluidos fue de 38 años y no se incluyeron pacientes mayores de 55 años. Los ensayos se realizaron frente a un comparador activo (teriflunomida 14 mg por vía oral, de administración diaria), el cual ha demostrado una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes (RRR de entre el 31,5% y el 36,3%), similar a la publicada para IFN $\beta$ -1a y acetato de glatirámico. Teriflunomida también demostró una reducción significativa en la progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas, con una tendencia similar a las 24 semanas, aunque sin alcanzarse la significación estadística.

Ofatumumab ha demostrado ser superior a teriflunomida en su capacidad para reducir la TAB en pacientes con EMRR en los dos ensayos pivotales (tasa de reducción relativa 50,5% y 58,5%).

En la reducción de la discapacidad a los 3 meses los resultados fueron favorables a ofatumumab a los 6 meses, solo en el ensayo 2301. En el análisis combinado de los dos estudios pivotales, si se observa una reducción de la discapacidad confirmada a los 6 meses estadísticamente significativa, sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución debido a las dudas relativas al control de la multiplicidad expuestas previamente. En cuanto a la mejoría de la discapacidad a los 6 meses ofatumumab no ha demostrado ser más beneficioso que teriflunomida. Por otra parte ofatumumab ha mostrado reducir el número de lesiones en T1 y T2 detectadas por RM.

Con respecto al subgrupo de pacientes con EMSP activa, no se observaron diferencias significativas en la TAB entre ofatumumab y teriflunomida, si bien hay que tener en cuenta que el número de pacientes incluidos fue muy pequeño (55 pacientes en el estudio 2301 y 53 en el estudio 2302) y esto podría haber condicionado el resultado. No obstante, el EPAR recoge que como ofatumumab está dirigido a modificar la actividad inflamatoria en la EM y se considera que los brotes en pacientes con EMRR y EMSP presentan la misma fisiopatología inflamatoria subyacente, se podría extrapolar el beneficio en la TAB a los pacientes con EMSP con actividad. Esta extrapolación no sería apropiada para las variables relativas a la progresión de la discapacidad (30). Recientemente se ha publicado un análisis *post-hoc* con los datos de los estudios ASCLEPIOS I y II que analiza la eficacia y seguridad de ofatumumab en un subgrupo de pacientes naïve de diagnóstico reciente. En los estudios ASCLEPIOS I y II no se llevó a cabo una estratificación en base a estas características, sin embargo, los grupos de tratamiento estaban balanceados (314 pacientes naïve en el grupo ofatumumab y 301 en el grupo teriflunomida). El estudio concluye que el tratamiento con ofatumumab reduce la TAB con respecto al tratamiento con teriflunomida, con un *rate ratio* de 0,5 (IC95%: 0,33 a 0,74;  $p < 0,001$ ) e incrementa el tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada a los 6 meses (HR=0,44; IC95%: 0,30 a 0,98;  $p = 0,044$ ) (37).

Con respecto a la seguridad, aunque no se observaron diferencias en el número total de EA entre los pacientes tratados con ofatumumab y los tratados con teriflunomida, la frecuencia de EA graves (9,1% con ofatumumab vs. 7,9% con teriflunomida) y de interrupciones del tratamiento debidas a EA (1,2% vs. 0,8%) fue superior en el grupo ofatumumab. Sin embargo, las reacciones adversas relacionadas con neutropenia fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con teriflunomida (1% con ofatumumab vs. 3,4% con teriflunomida), al igual que ocurrió con los eventos cardiovasculares (2,7% con ofatumumab vs. 3,5% con teriflunomida). Los principales problemas identificados con el uso de ofatumumab fueron las reacciones relacionadas con la inyección, que en el ensayo 2302 afectaron hasta al 24% de los pacientes, y las

infecciones. Las reacciones relacionadas con la inyección fueron frecuentes con la primera y segunda dosis de ofatumumab y en general fueron manejables. No se ha observado un incremento en la frecuencia de neoplasias o trastornos pre-neoplásicos con ofatumumab en comparación con teriflunomida, sin embargo, debido al corto periodo de seguimiento, no se puede excluir este riesgo potencial. El análisis intermedio de los datos de seguridad del estudio de extensión abierto COMB157G2399 no ha detectado un incremento en la incidencia de EA, EA graves, riesgo de infecciones o neoplasias con la exposición prolongada a ofatumumab, aunque este estudio todavía está en marcha y solo 138 de los 1969 pacientes incluidos en él han estado expuestos a ofatumumab durante más de 4 años (30), por lo que los datos de seguridad del uso de ofatumumab a largo plazo son limitados.

Un reciente metaanálisis en red, financiado por la compañía responsable de ofatumumab (Novartis Pharma), ha llevado a cabo una clasificación de la eficacia relativa de los fármacos disponibles para el tratamiento de la EM basándose en una aproximación propuesta por la ABN (*Association of British Neurologists*) (38), incluyendo en esta clasificación los fármacos de autorización más reciente (39). De acuerdo con este estudio, alemtuzumab, cladribina, natalizumab y ofatumumab se pueden incluir entre los fármacos de alta eficacia mientras que los fármacos de moderada eficacia incluyen dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatirámico, IFN $\beta$  y teriflunomida. Ocrelizumab y ozanimod podrían ser clasificados como de moderada o alta eficacia en función de la aproximación utilizada. Además, la compañía ha proporcionado un metaanálisis en red con el objetivo de comparar la eficacia de ofatumumab con la del resto de FME disponibles para el tratamiento de la EMR. De acuerdo con este estudio, ofatumumab se encuentra entre los FME más eficaces tanto en la reducción del riesgo de incremento de la TAB como en la reducción del riesgo de empeoramiento en la puntuación EDSS confirmada a los 3 o 6 meses, sin que se puedan establecer diferencias estadísticamente significativas en eficacia con otros anticuerpos monoclonales (es decir, alemtuzumab, natalizumab y ocrelizumab) (40). Otro metaanálisis en red reciente ha llevado a cabo una comparación de los distintos FME disponibles para el tratamiento de la EMRR (41). En este estudio, ofatumumab, natalizumab y alemtuzumab obtuvieron los mejores resultados en términos de reducción de brotes. Con respecto a la reducción en la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a CD20: ocrelizumab y ofatumumab, mostraron los mejores resultados. Alemtuzumab, por su parte, fue el fármaco con menos interrupciones del tratamiento debidas a EA, si bien cabe mencionar que los estudios llevados a cabo con alemtuzumab fueron abiertos. En ausencia de comparaciones directas, es difícil equiparar el perfil de seguridad de ofatumumab al de otros FME considerados de alta eficacia.

Ofatumumab permite la administración subcutánea, lo que hace posible la autoadministración. Aunque natalizumab

también cuenta con una presentación para administración subcutánea, en su ficha técnica se recomienda no realizar la administración en el domicilio (42). Alemtuzumab y ocrelizumab, se administran mediante perfusión intravenosa y requieren supervisión médica y vigilancia ante la aparición de posibles reacciones relacionadas con la perfusión, requiriendo a menudo tratamiento previo con corticosteroides para prevenir dichas reacciones (también natalizumab cuando se administra mediante perfusión intravenosa). Las reacciones relacionadas con la inyección observadas con ofatumumab se produjeron mayoritariamente durante la primera y la segunda dosis y no requieren pre-medicación, pudiendo las dosis posteriores ser autoadministradas por el propio paciente o su cuidador.

La vía de administración subcutánea de ofatumumab podría suponer una ventaja frente al otro anti-CD20 (ocrelizumab), al permitir la autoadministración; sin embargo, esto también podría representar una desventaja a la hora de mantener una adherencia adecuada por parte de los pacientes. Adicionalmente, conviene considerar la pauta posológica de estos dos agentes: mensual para ofatumumab y semestral para ocrelizumab.

En este contexto, ofatumumab puede ser considerado como un fármaco de alta eficacia para el tratamiento de la EMR, sin que pueda establecerse con seguridad su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica con otros fármacos del mismo grupo, como ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab o cladribina. Ofatumumab presenta un perfil de seguridad similar a teriflunomida en cuanto al número total de EA, aunque con una frecuencia superior de EA graves. Los estudios de seguridad a largo plazo aún están en curso. En ausencia de comparaciones directas, no se puede establecer si el perfil de seguridad de ofatumumab es equiparable al del resto de fármacos considerados de alta eficacia.

## CONCLUSIÓN

Ofatumumab ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

La eficacia de ofatumumab ha sido evaluada en dos ensayos clínicos pivotaes. En comparación con teriflunomida, ofatumumab ha demostrado disminuir la tasa anualizada de brotes con una diferencia de -0,11 (Rate ratio = 0,495; IC95% 0,37-0,65;  $p < 0,001$ ) en el estudio 2301 y de -0,15; (Rate ratio = 0,415; IC95% 0,31-0,56;  $p < 0,001$ ) en el estudio 2302. Ofatumumab también ha demostrado eficacia en la reducción del número de lesiones en T1 y T2 (detectadas por RM), con respecto a teriflunomida. Con respecto al retraso en la progresión de la discapacidad, a los 3 meses, los resultados fueron favorables a ofatumumab en los dos ensayos y a los 6 meses, solo en el ensayo 2301. En cuanto a la mejoría de la discapacidad a los 6 meses ofatumumab no ha demostrado ser más beneficioso que teriflunomida. En pacientes con EMSP el beneficio de ofatumumab no ha quedado establecido. En el análisis de

este subgrupo no se observaron diferencias entre los tratamientos, si bien este análisis está limitado por el tamaño de la muestra de pacientes con EMSP.

En cuanto a la seguridad, los estudios revelan una mayor frecuencia de EA graves con ofatumumab que con teriflunomida. Ofatumumab presenta un perfil de seguridad bien caracterizado en base a su mecanismo de acción, bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuentes las reacciones relacionadas con la inyección (particularmente tras la primera dosis, motivo por el que se recomienda que ésta sea administrada bajo la guía de un profesional sanitario debidamente preparado) y las infecciones. Tampoco se puede excluir el riesgo potencial del desarrollo de neoplasias con el uso a largo plazo de ofatumumab. Los estudios de seguridad a largo plazo aún están en curso, sin que hasta el momento se hayan detectado nuevos riesgos con el uso prolongado de ofatumumab.

Por lo tanto, en base a su perfil de eficacia y seguridad, ofatumumab debe considerarse una alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR o EMSP con enfermedad activa (con incertidumbre sobre el beneficio en estos últimos debido a las limitaciones ya comentadas) que no respondan al menos a un tratamiento modificador de la enfermedad de moderada eficacia. Así, podría considerarse el uso de ofatumumab como alternativa a otros fármacos de alta actividad, como natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, cladribina o alemtuzumab, en su caso, teniendo en cuenta tanto su perfil de eficacia como su perfil de seguridad, así como su modo de administración.

En los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo (definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen) y/o en presencia de factores de mal pronóstico, podría considerarse el uso de ofatumumab como tratamiento inicial, al igual que natalizumab, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab y cladribina.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **KESIMPTA**<sup>®</sup> (ofatumumab) en la indicación de tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen, limitando su financiación:*

- *En **segunda línea**: como alternativa de tratamiento para pacientes con EMRR (esclerosis múltiple recurrente-remitente) o EMSP (esclerosis múltiple secundaria progresiva) con enfermedad activa que no respondan al menos a un tratamiento modificador de la enfermedad de moderada eficacia. Podría considerarse el uso de ofatumumab como alternativa a otros fármacos de alta actividad, como natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, cladribina o alemtuzumab.*

- *En **primera línea para EMR** (formas recurrentes de esclerosis múltiple) con enfermedad activa sólo en los casos de pacientes con una enfermedad de curso rápido y agresivo (definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen) y/o en presencia de factores de mal pronóstico.*

*La elección entre **KESIMPTA**<sup>®</sup> (ofatumumab) y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Ffrench-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet*. 1994; 343:271-275.
2. Olek MJ. Multiple Sclerosis. *Ann Intern Med*. 2021; 174:ITC81-ITC96.
3. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26:27-40.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83:1022-1024.
5. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marris RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019; 92:e1029-e1040.
6. Perez-Carmona N, Fernandez-Jover E, Sempere AP. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*. 2019; 69:32-38.
7. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012; 18:372-376.
8. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurología*. 2017; 32:113-119.
9. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46:907-11.
10. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83:278-86.
11. Ficha técnica de Avonex®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/97033005/FT\\_97033005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/97033005/FT_97033005.pdf)
12. Ficha técnica de Rebif®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063009/FT\\_98063009.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063009/FT_98063009.html)
13. Ficha técnica de Betaferon®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/95003005/FT\\_95003005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/95003005/FT_95003005.pdf)
14. Ficha técnica de Plegridy®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT\\_114934003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114934003/FT_114934003.pdf)
15. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT\\_79515.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79515/FT_79515.html)
16. European Public Assessment Report (EPAR) de Tysabri®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tysabri-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/tysabri-epar-scientific-discussion_en.pdf)
17. Ficha técnica de Lemtrada®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT\\_112869001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112869001/FT_112869001.html)
18. Ficha técnica de Ocrevus®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT\\_1171231001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171231001/FT_1171231001.html)
19. Ficha técnica de Kesimpta®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_es.pdf)
20. Ficha técnica de Gilenya®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT\\_11677005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html)
21. Ficha técnica de Mayzent®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_es.pdf)
22. Ficha técnica de Ponvory®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_es.pdf)
23. Ficha técnica de Aubagio®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT\\_113838002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113838002/FT_113838002.html)
24. Ficha técnica de Tecfidera®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT\\_113837002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113837002/FT_113837002.pdf)
25. Ficha técnica de Mavenclad®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT\\_1171212001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171212001/FT_1171212001.html)
26. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24:96-120.
27. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020; 133:1380-1390.
28. Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14:17562864211039648.
29. Fernández Ó. Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17:75-83.
30. European Public Assessment Report (EPAR) 28 January 2021: EMA/160608/2021. Disponible en

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kesimpta>

31. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69:292-302.
32. Bretz F, Xi D. Commentary on “Statistics at FDA: Reflections on the Past Six Years”. *Statistics in Biopharmaceutical Research.* 2019; 11:20-25.
33. Ofatumumab for treating relapsing multiple sclerosis. NICE Technology appraisal guidance [TA699]. 2021. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta699>
34. Haute Autorité de Santé. KESIMPTA (ofatumumab). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. Disponible en [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3270638/en/kesimpta-ofatumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270638/en/kesimpta-ofatumumab)
35. Hauser SL, Cross AH, Winthrop K, Wiendl H, Nicholas J, Meuth SG, et al. Safety experience with continued exposure to ofatumumab in patients with relapsing forms of multiple sclerosis for up to 3.5 years. *Mult Scler.* 2022; 1:13524585221079731.
36. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2020; 383:546-557.
37. Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, Cohen JA, Cross AH, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler.* 2022; 28:1562-1575.
38. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2015; 15:273-279.
39. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2021; 10:495-507.
40. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2020; 9:1255-1274.
41. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20:102826.
42. Ficha técnica de Tysabri®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/106346002/FT\\_106346002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/106346002/FT_106346002.pdf).

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Óscar Fernández.** Neurólogo. Profesor Honorario del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Investigador Senior del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), Esclerosis Múltiple España y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed SNS.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

<b>Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares</b>						
	<b>Alemtuzumab</b>	<b>Natalizumab</b>	<b>Ocrelizumab</b>	<b>Cladribina</b>	<b>Fingolimod</b>	<b>Ofatumumab</b>
<b>Presentación</b>	Concentrado para solución de perfusión (12 mg)	Concentrado para solución para perfusión (300 mg o 150 mg)	Concentrado para solución para perfusión (300 mg).	Comprimidos (10 mg) para administración oral.	Cápsulas duras de 0,25 mg y 0,5 mg, para administración oral.	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada (20 mg), para administración subcutánea.
<b>Posología</b>	<p>Primer ciclo: 12 mg/día durante 5 días consecutivos.</p> <p>Segundo ciclo: 12 mg/día durante 3 días consecutivos administrados 12 meses después del primer ciclo.</p> <p>Tercer o cuarto ciclo: 12 mg/día durante 3 días consecutivos administrados al menos 12 meses después del ciclo anterior.</p>	300 mg por perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.	<p>Dosis inicial de 600 mg administrada en 2 perfusiones IV separadas por 2 semanas.</p> <p>Dosis posteriores: dosis únicas de 600 mg en perfusión IV cada 6 meses.</p>	<p>Cursos de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal.</p> <p>No es necesario tratamiento ulterior en los años 3 y 4. No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.</p>	<p>En adultos, la dosis recomendada es una cápsula de 0,5 mg por vía oral una vez al día.</p> <p>En pacientes pediátricos la dosis recomendada depende del peso corporal (cápsulas diarias de 0,25 mg para pacientes con peso ≤40 kg y cápsulas diarias de 0,5 mg para pacientes con peso &gt;40 kg).</p>	<p>La dosis recomendada es de 20 mg administrada mediante inyección subcutánea con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dosis iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguido de</li> <li>-dosis mensuales posteriores, comenzando en la semana 4.</li> </ul>
<b>Indicación aprobada en FT o</b>	Como único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con EMRR muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado con al menos 1 FME o con EMRR de evolución rápida.	En monoterapia para el tratamiento en adultos con EMRR muy activa a pesar de haber recibido tratamiento completo y adecuado con al menos 1 FME o EMRR grave de evolución rápida.	-Tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen. -Tratamiento de adultos con EMPP temprana y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen.	Tratamiento de pacientes adultos con EMR muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con EMRR muy activa a pesar de haber recibido tratamiento completo y adecuado con al menos 1 FME o con EMRR grave de evolución rápida.	Tratamiento de pacientes adultos con EMR con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen.

<b>Efectos adversos</b>	Las RA más importantes son autoinmunidad (Púrpura Trombocitopénica Inmune —PTI—, trastornos de tiroides, nefropatías, citopenias), reacciones asociadas a la perfusión e infecciones.	Las RA más frecuentes asociadas a la administración de natalizumab fueron cefalea, nasofaringitis, fatiga, infección del tracto urinario, náuseas, artralgia y mareo.	Las RA más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e infecciones.	Las reacciones adversas de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con EM fueron linfopenia y herpes zóster.	Los efectos adversos más comunes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) fueron gripe, sinusitis, cefalea, tos, diarrea, dolor de espalda y elevación de enzimas hepáticas.	Las reacciones adversas más importantes y frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, reacciones en el lugar de inyección e infecciones del tracto urinario.
<b>Utilización de recursos</b>	El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de EM en un hospital con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y equipos necesarios para la gestión puntual de reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones. Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.	Tratamiento iniciado y supervisado en todo momento por médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad. Se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento por el riesgo de aparición de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).	Tratamiento iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas y con acceso a un apoyo médico adecuado para el manejo de reacciones graves, como las RRP. Antes de cada perfusión se deben administrar 100 mg de metilprednisolona intravenosa (o equivalente) y un antihistamínico para reducir la frecuencia y gravedad de las RRP. Los médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de síntomas y signos tempranos de LMP. Se debe llevar a cabo la detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento	El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la EM. El recuento de linfocitos debe ser normal antes de comenzar y de al menos 800 células/mm <sup>3</sup> antes de comenzar el año 2 de tratamiento. Además se debe determinar el recuento de linfocitos 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento. Se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes antes del inicio del tratamiento en el año 1 y 2. Se debe realizar una resonancia magnética basal antes de iniciar el tratamiento para detectar signos de LMP.	El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en EM. A todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis y transcurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los síntomas de bradicardia durante un periodo de 6 horas, con control de la frecuencia cardíaca y presión arterial cada hora. Antes de iniciar el tratamiento, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo. Se deben evaluar los niveles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y controlarse durante el mismo de forma periódica.	El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de enfermedades neurológicas. La primera inyección se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente preparado. Los médicos deben vigilar los antecedentes clínicos de LMP y la aparición de cualquier síntoma clínico o hallazgo en RM que puedan ser indicativos de LMP. Antes de iniciar el tratamiento, se debe llevar a cabo la detección de VHB en todos los pacientes.

<b>Conveniencia</b>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</li> <li>-Infección por VIH.</li> <li>-Infección activa grave.</li> <li>-Hipertensión no controlada.</li> <li>-Antecedentes de disección arterial cervicocefálica.</li> <li>-Antecedentes de ictus.</li> <li>-Antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio.</li> <li>-Coagulopatía conocida o tratamiento antiagregante o anticoagulante.</li> <li>-Enfermedades autoinmunes concomitantes.</li> </ul>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</li> <li>-LMP.</li> <li>-Riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos pacientes inmunodeprimidos.</li> <li>-Combinación con otros FME.</li> <li>-Neoplasias malignas activas conocidas, excepto carcinoma basocelular de la piel.</li> </ul>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Infección activa.</li> <li>-Estado inmunocomprometido grave.</li> <li>-Neoplasias malignas activas.</li> </ul>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</li> <li>-Infección por VIH.</li> <li>-Infección crónica activa.</li> <li>-Pacientes inmunocomprometidos (incluidos los que reciben tratamiento inmunosupresor o mielosupresor).</li> <li>-Neoplasia maligna activa.</li> <li>-Insuficiencia renal moderada o grave.</li> <li>-Embarazo y lactancia.</li> </ul>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Síndrome de inmunodeficiencia conocida.</li> <li>-Riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluyendo pacientes inmunocomprometidos o que reciben tratamiento inmunosupresor.</li> <li>-Infecciones activas graves o crónicas.</li> <li>-Procesos cancerígenos activos.</li> <li>-Insuficiencia hepática grave.</li> <li>-Pacientes que en los 6 meses hayan sufrido infarto de miocardio, angina inestable, infarto/accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardiaca descompensada o clase III/IV.</li> <li>-Pacientes con arritmias cardiacas graves que requieren tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia o III.</li> <li>-Bloqueo atrioventricular (AV) de segundo grado Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome del seno enfermo, si no llevan marcapasos.</li> <li>-Intervalo QTc basal <math>\geq 500</math> mseg.</li> <li>-Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo efectivo.</li> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</li> </ul>	<p><b>Contraindicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.</li> <li>-Estado inmunocomprometido o grave.</li> <li>-Infección activa grave.</li> <li>-Proceso cancerígeno activo.</li> </ul>
---------------------	---	--	--	--	--	--