



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/09042015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®)

Fecha de publicación: 9 de abril de 2015

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 etiología no es bien conocida, aunque se piensa que existe una base autoinmune, con participación de la inmunidad celular y humoral, desencadenada por un estímulo desconocido en un sujeto genéticamente predispuesto.

Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes de EM (2) según la evolución de la enfermedad: esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR), esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP), esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) y progresiva recurrente (EMPR). Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin brotes (episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).

La EM es una enfermedad frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas a nivel mundial, es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad, y es también una enfermedad capaz de reducir significativamente la esperanza de vida (3). Habitualmente, la EM aparece en la segunda o tercera década de la vida, siendo la edad media de aparición alrededor de los 30 años y apareciendo más frecuentemente en mujeres que en hombres. En España, la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes (4).

El manejo terapéutico de la EM incluye tanto la búsqueda del control de su actividad, de sus brotes clínicos y la modificación del curso de la enfermedad, como el tratamiento sintomático de las complicaciones/secuelas.

En la actualidad, se encuentran autorizados en la Unión Europea varios medicamentos modificadores de la enfermedad, entre los que se encuentran agentes inmunomoduladores (beta-interferones, acetato de glatirámico, anticuerpos monoclonales) (5-9), antagonistas de la alfa-4-beta integrina (natalizumab) (9), análogos de esfingosina (fingolimod) (10), agentes inmunosupresores y citotóxicos.

En España, entre los diferentes tratamientos disponibles, el consenso de expertos (3) recomienda utilizar como primera línea de tratamiento de la EMRR: INFβ-1b subcutáneo (SC), INFβ-1a SC o intramuscular (IM) y acetato de glatirámico. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab o fingolimod son también opciones de primera línea.

En segunda línea, para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional (evidenciada con técnicas de neuroimagen), están indicados natalizumab o fingolimod, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros.

En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado para tratar la EM, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

A pesar del tratamiento correcto con las opciones disponibles, un número importante de pacientes continúa presentando brotes de la enfermedad y/o acumulando discapacidad. La autorización reciente de alemtuzumab (Lemtrada®) y la incorporación inminente de dos nuevos medicamentos [dimetil-fumarato (derivado del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2) y teriflunomida (inhibidor de la síntesis “de novo” de pirimidinas)], supondrá la ampliación del abanico de opciones terapéuticas disponibles.

Ello hace necesario conocer en profundidad el perfil de eficacia y seguridad de cada uno de ellos y ponerlos en contexto frente a las alternativas disponibles, con el fin de decidir cuál es la opción más adecuada en cada caso.

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®)

Alemtuzumab está indicado en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética (11).

La posología recomendada es de 12 mg/día en perfusión intravenosa, durante un curso de tratamiento de 5 días, seguidos de un segundo curso de 3 días de tratamiento a los 12 meses del curso inicial. Durante los cursos es necesario administrar premedicación con corticoides y otros tratamientos sintomáticos, además de instaurar profilaxis para la infección por herpes durante al menos el primer mes desde el inicio del curso.

Hasta el año 2012, alemtuzumab (bajo el nombre comercial de MabCampath®) (12) estaba autorizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B (LLC-B). La compañía responsable del medicamento decidió ese año la suspensión de comercialización de MabCampath® por motivos comerciales. Tanto la dosis acumulativa como la pauta posológica empleadas en el tratamiento de LLC-B son diferentes de las aprobadas para la indicación en EM.

Farmacología (13)

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente al antígeno específico de superficie CD52, el cual se expresa en la superficie de las células de sistema inmune, fundamentalmente en linfocitos B y T, causando una depleción rápida de los mismos, seguida de una repoblación lenta en los 6-12 meses siguientes, respectivamente. La repoblación de los distintos fenotipos de linfocitos T no es paralela, generalmente se recuperan antes los CD8+ y posteriormente los CD4+ (y CD3+). Aunque el mecanismo de acción de alemtuzumab en EM no se conoce exactamente, se postula que esta reducción de células B y T circulantes y su posterior repoblación, podría ser el mecanismo por el cual alemtuzumab reduciría la posibilidad de recaídas en EM y retrasaría la evolución de la enfermedad.

La farmacocinética de alemtuzumab se basa principalmente en modelos farmacocinéticos poblacionales, a partir del análisis de datos provenientes de sus tres ensayos clínicos pivotaes.

En un mismo curso de tratamiento, las concentraciones plasmáticas aumentaron con cada dosis consecutiva, detectándose las concentraciones más altas después de la última infusión del curso de tratamiento. Al ser un anticuerpo tipo IgG, alemtuzumab se elimina por mecanismos mediados por las células diana y otros mecanismos no específicos. No se excreta vía renal ni se elimina a través de las isoenzimas del CYP450.

Eficacia (13-16)

La eficacia de alemtuzumab en EM se basa en tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con control activo (INFβ-1a),

abiertos para el paciente e investigador y con evaluador ciego (estudio fase II CAMMS223, estudios fase III CAMMS323 y CAMMS324). Además se encuentra en marcha un estudio de extensión (CAMMS03409).

La variable primaria de eficacia de los tres ensayos clínicos fue la misma co-variable primaria, [tasa anualizada de recaídas y tiempo hasta la acumulación sostenida de discapacidad (definida como el aumento en la puntuación de EDSS de ≥ 1.5 puntos para una puntuación basal de 0 o un aumento de ≥ 1.0 puntos para una puntuación basal ≥ 1) durante un periodo de 6 meses consecutivos]. Como variables secundarias más relevantes se incluyeron cambios desde el nivel basal en la escala MSFC (“multiple sclerosis functional composite”), cambios en la escala EDSS desde el nivel basal, proporción de pacientes libres de recaída y variables de neuroimagen (13).

La duración de los estudios fue entre 2 (CAMMS323 y CAMMS324) y 3 años (CAMMS223).

Una vez completada su participación en el estudio previo, los pacientes podían participar en el estudio de extensión (CAMMS03409), en el cual los pacientes asignados a IFN β -1a en los estudios previos podían recibir alemtuzumab y los que ya habían recibido dos cursos con alemtuzumab podían recibir cursos adicionales de 3 días según criterios de actividad clínica y radiológica, siempre con un tiempo mínimo entre cursos de 12 meses.

Las dosis elegidas para la indicación en EM (12 mg/día y 24 mg/día) se basaron en datos históricos del uso en oncología y de los estudios piloto en pacientes con patologías reumatológicas y se incorporaron en el estudio CAMMS223. La duración del segundo curso se calculó como el 60% de la del curso 1, en base a que los linfocitos no habían vuelto a niveles basales a los 12 meses del curso inicial.

En el estudio CAMMS223, las dos dosis de alemtuzumab estudiadas demostraron ser más eficaces que IFN β -1a (SC) para todas las variables de eficacia. Los resultados de ambas dosis fueron comparables con respecto a su eficacia. Sin embargo, aunque se incorporó en los estudios de fase III, la dosis de 24 mg/día mostró un peor perfil de seguridad, por lo que se decidió abandonarla precozmente. Debido a este hallazgo, se incluyó únicamente la dosis de 12 mg para el estudio con pacientes no previamente tratados (CAMMS323). En el estudio CAMMS324, que incluyó pacientes previamente tratados y a priori más refractarios, se incluyeron ambas dosis, aunque el grupo de 24 mg se cerró de forma prematura para reducir el tamaño total de la muestra, la duración del periodo de inclusión y la duración total del estudio (13).

Pacientes no previamente tratados (naïve)

Los estudios CAMMS223 y CAMMS323 incluyeron pacientes naïve con características basales y demográficas comparables (edad media 32 años, dos tercios mujeres, puntuación EDSS basal media 2,0 (rango 0,0-4,0), media de 2,1 años desde inicio de síntomas, media de 2,5 brotes en los 2 años previos).

En el estudio CAMMS223, la tasa anualizada de recaídas a los 3 años fue de 0,37 para IFN β -1a y 0,12 para alemtuzumab 12mg/día, con una reducción absoluta del riesgo de recaída para alemtuzumab de 0,25 recaídas/paciente/año (reducción del riesgo relativo del 67%, razón de tasas 0,33; IC95% [0,196, 0,552]; $p < 0,0001$).

Con respecto a la discapacidad, el tratamiento con alemtuzumab 12 mg/día redujo el riesgo de progresión un 76% a los 3 años (HR: 0,24; IC95% 0,110-0,545, $p = 0,0006$), siendo la proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad a los 6 meses del 8,5% para alemtuzumab 12 mg/día frente a un 26,2% para IFN β -1a ($p < 0,0001$).

En la extensión a 5 años de este estudio, la reducción del riesgo de recaídas para alemtuzumab fue del 66% (razón de tasas 0,34; IC95% 0,202; 0,569, $p < 0,0001$) y una reducción del riesgo de progresión de la discapacidad del 69% (HR: 0,31; IC95% 0,16-0,60, $p = 0,0005$).

En el estudio fase III CAMMS323, la tasa anualizada de recaídas a 2 años fue 0,39 para IFN β -1a y 0,18 para alemtuzumab, lo que supuso una reducción del riesgo de recaída del 54,88% ($p < 0,0001$). A los dos años, el porcentaje de pacientes libres de recaída fue del 78% y 59%, para alemtuzumab e IFN β -1a, respectivamente (13).

Respecto a la progresión de discapacidad en este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas (8% alemtuzumab vs. 11% IFN β -1a (HR: 0,70; IC95% 0,40-1,23, $p = 0,2173$) (Tabla 1)

Tabla 1: Resumen de Resultados de Eficacia del Estudio CAMMS323

	Estudio CAMMS323	
	Lemtrada® 12mg/día (n=376)	Rebif® 44mcg (n=187)
Tasa anualizada de recaídas (95% IC)	0.18 (0.13; 0.23)	0.39 (0.29;0.53)
Estimación del efecto		
Razón de tasas (95% IC)	0.45 (0.32; 0.63)	
Reducción del riesgo (Lemtrada® vs. Rebif®)	54.88%	
Significación estadística	<0.0001	
Proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad a los 6 meses* (95% IC)	8.00 (5.66;11.24)	11.12 (7.32;16.71)
Estimación del efecto		
Razón de tasas (95% IC)	0.70** (0.4; 1.23)	
Reducción del riesgo (Lemtrada® vs. Rebif®)	30%	
Significación estadística	0.2173	

*Estimación de Kaplan-Meier; ** No alcanzó significación estadística.

Pacientes previamente tratados

El estudio fase III CAMMS324 incluyó pacientes previamente tratados con IFN β o acetato de glatirámico que no habían presentado una respuesta adecuada a un curso de tratamiento. Además de unos criterios de inclusión similares a los empleados en los estudios con pacientes naïve con diferencia en puntuaciones de EDSS más altas (rango 0,0-5,5) y una duración de la enfermedad más prolongada (hasta 10 años), debían presentar al menos uno de los siguientes: ≥ 9 lesiones T2 de ≥ 3 mm en cualquier plano; una lesión captante de gadolinio ≥ 3 mm en cualquier plano más ≥ 1 lesión cerebral en T2; o una lesión en médula espinal consistente con EM más ≥ 1 lesiones cerebrales en T2).

La población incluida presentaba características basales y demográficas similares a la incluida en el estudio CAMMS323.

La tasa anualizada de recaídas a 2 años fue 0,52 para IFN β 1-a y 0,26 para alemtuzumab con una reducción de la tasa de recaídas para el alemtuzumab del 49% ($p < 0,0001$). El porcentaje de pacientes libres de recaída a los 2 años también fue mayor en los tratados con alemtuzumab (65,4% y 47%, para alemtuzumab e IFN β -1a, respectivamente) (13).

Respecto a la progresión de discapacidad, la acumulación sostenida de discapacidad, estimada por el método de Kaplan-Meier a los dos años, fue de 21,13% vs. 12,71% (HR 0,58; $p = 0,0084$), demostrando un 28,8% pacientes tratados con alemtuzumab vs. 12,9% tratados con IFN β -1a una reducción sostenida a los 6 meses (HR: 2,57; IC95% 1,57-4,20, $p = 0,0002$) (13, Tabla 2).

Estudio de extensión (CAMMS03409)

En este estudio, que actualmente continua en marcha, se recoge tanto información adicional de seguimiento de eficacia y seguridad a largo plazo (13) de los pacientes que participaron en los ensayos

principales, como datos sobre aquellos pacientes que puedan requerir cursos adicionales de alemtuzumab.

Tabla 2: Resumen de Resultados de eficacia del Estudio CAMMS324

	Estudio CAMMS324	
	Lemtrada® 12mg/día (n=426)	Rebif® 44mcg (n=202)
Tasa anualizada de recaídas (95% IC)	0.26 (0.21; 0.33)	0.52 (0.41; 0.66)
Estimación del efecto		
Razón de tasas (95% IC)	0.51 (0.39; 0.65)	
Reducción del riesgo (Lemtrada® vs. Rebif®)	49.4%	
Significación estadística	<0.0001	
Proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad a los 6 meses* (95% IC)	12.71 (9.89; 16.27)	21.13 (15.95; 27.68)
Estimación del efecto		
Razón de tasas (95% IC)	0.58 (0.38; 0.87)	
Reducción del riesgo (Lemtrada® vs. Rebif®)	42%	
Significación estadística	0.0084	

*Estimación de Kaplan-Meier;

Seguridad (14-16)

En los 3 estudios principales que apoyan la autorización de alemtuzumab, se notificaron eventos adversos en el 97,5% de los pacientes tratados con alemtuzumab (12 mg/día) y el 94,6% de los tratados con IFNβ-1a. La mayoría de los eventos notificados fueron de gravedad leve-moderada.

Las reacciones adversas con alemtuzumab notificadas con más frecuencia fueron: alteraciones cutáneas (erupción cutánea, urticaria, prurito), del sistema nervioso central (cefalea, recaída de EM, parestesia) e infecciones (nasofaringitis, infecciones urinarias y respiratorias). Durante el desarrollo clínico, ciertas reacciones adversas se consideraron de especial interés, como son las reacciones relacionadas con la infusión, alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatías autoinmunes e infecciones.

La aparición de reacciones relacionadas con la infusión es un efecto previamente documentado para la indicación en LLC-B (en la cual se notificaron con mayor intensidad) y se relaciona con la liberación de citocinas inducida por alemtuzumab. En la indicación en EM, las reacciones infusionales notificadas fueron de intensidad leve-moderada y manejables con premedicación (corticoides, antihistamínicos y antipiréticos). En el 2,8% de pacientes se notificó una reacción infusional grave, incluyendo un caso de reacción anafiláctica (grado 4). La incidencia de reacciones infusionales no se incrementó en sujetos con anticuerpos anti-alemtuzumab positivos.

Con respecto a las alteraciones tiroideas, en los ensayos controlados se notificaron con más frecuencia en los tratados con alemtuzumab que en los tratados con IFNβ-1a (16,6% y 5,2%, respectivamente), siendo las más frecuentes: hipo/hipertiroidismo, enfermedad de Graves-Basedow y niveles bajos de TSH. La mayoría de eventos notificados fueron de gravedad leve-moderada, observándose más frecuentemente en mujeres y entre el mes 24 y 42 después del primer curso de tratamiento.

En los ensayos clínicos se notificaron casos graves de PTI en aproximadamente un 1% de los pacientes tratados, con una aparición entre 14 y 36 meses después de la primera administración. También se notificaron nefropatías autoinmunes, incluyendo dos casos graves de enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), en un 0,3% de los pacientes, que ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última administración de alemtuzumab. El riesgo de aparición de estas dos entidades autoinmunes obliga a la

monitorización clínica y analítica de los pacientes tratados, hasta los 48 meses desde la última administración.

Las infecciones más frecuentemente notificadas en ambos brazos de tratamiento (70,9% alemtuzumab vs. 53,2% IFNβ-1a) fueron nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis y gripe. La mayoría de infecciones fueron de intensidad leve a moderada. En los tratados con alemtuzumab, se notificaron más frecuentemente herpes simples (oral), herpes zoster bronquitis y candidiasis (oral y vulvovaginal).

En el grupo de tratamiento de alemtuzumab, las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron apendicitis, gastroenteritis, herpes zoster, infección dental y neumonía, con una incidencia mayor en el primer mes post-infusión (mes 1 y mes 13).

En los ensayos pivotales, se notificaron 6 neoplasias durante los 2 años de seguimiento [4 en los tratados con alemtuzumab (3 neoplasias tiroideas), 2 en los tratados con IFNβ-1a]. Se han notificado un total de 15 neoplasias (0,9%) en pacientes tratados con alemtuzumab, incluyendo neoplasias tiroideas (5 casos, 3 de ellos en pacientes con alteraciones tiroideas previas), carcinoma de células basales (3 casos) y carcinoma de mama (2 casos).

Con respecto a las muertes ocurridas durante el desarrollo clínico, se notificaron un total de 8 muertes, 7 en el grupo de alemtuzumab y 1 en el de IFNβ-1a. Tres de ellas se consideraron como posiblemente relacionadas con alemtuzumab.

DISCUSIÓN

Alemtuzumab está indicado en el tratamiento de adultos con EMRR que presentan enfermedad activa, definida por criterios clínicos y/o de neuroimagen.

Su eficacia se ha estudiado en una población con afectación moderada (puntuación EDSS media en los ensayos: 2,0-2,5) y un espectro de pacientes que oscila desde pacientes no tratados previamente con actividad baja hasta pacientes con formas refractarias a tratamientos previos y alto grado de actividad. En los estudios no se incluyeron pacientes ancianos (se restringió a pacientes entre 18-55 años), aunque no sería esperable que su eficacia fuese diferente. Sin embargo, desde el punto de vista del perfil de seguridad, es esperable que éste sea menos favorable que en la población estudiada.

Para poner en contexto el efecto de alemtuzumab, hay que señalar que los ensayos se realizaron frente a un comparador activo (IFNβ-1a, Rebif®, 44 mcg/3 veces por semana), el cual ha demostrado una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes y en la reducción absoluta de progresión de la discapacidad (17).

Eficacia en pacientes naïve

En el estudio realizado, se demostró la superioridad de alemtuzumab frente a IFNβ-1a 44 mcg en la reducción de las recaídas, con una reducción del riesgo de aproximadamente el 55%. Por el contrario, posiblemente debido a la lenta progresión de la enfermedad en este tipo de pacientes, no se encontraron diferencias en la progresión de la discapacidad durante los 2 años del estudio. A pesar de este hecho, los datos presentados, incluidos los datos por subgrupos relevantes de pacientes (i.e. de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad), permiten concluir que alemtuzumab es un fármaco efectivo en el control de la inflamación en la población naïve.

Eficacia en pacientes previamente tratados

En comparación con los estudios en pacientes naïve, la población incluida en el estudio CAMMS324 presentaba puntuaciones de EDSS más altas y una duración de la enfermedad más prolongada. Para garantizar la inclusión de pacientes con

enfermedad activa, los criterios de inclusión sobre la actividad de la enfermedad fueron también más exigentes.

En este estudio, el efecto sobre la tasa de aparición de brotes a dos años fue estadística y clínicamente significativo. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el componente de progresión de la discapacidad frente a INFβ-1a, 44 mcg/3 veces por semana. Sin embargo, podría cuestionarse el tratamiento con Rebif[®] como comparador, dado el carácter refractario de los pacientes a los medicamentos de primera línea (36,1% de los pacientes en el grupo de Rebif 44, habían fracasado a un tratamiento adecuado con el mismo). De hecho, hubieran sido deseables datos de comparación directa con otras alternativas terapéuticas autorizadas en el tratamiento de pacientes refractarios o en pacientes naïve con alta actividad de enfermedad, como natalizumab o fingolimod, pero en el momento de la realización de los estudios de alemtuzumab estas alternativas no estaban disponibles. En ausencia de dichos datos, y teniendo en consideración las limitaciones inherentes a la comparación indirecta (diferentes poblaciones, diferencias en los comparadores y las definiciones empleadas para las variables, entre otros), las tasas de respuesta obtenida (18-20) indican que la eficacia de alemtuzumab no parece ser inferior a la de estos dos medicamentos.

Eficacia a largo plazo y re-tratamiento

Los datos disponibles son preliminares, ya que el estudio de extensión continúa en marcha, pero no parecen indicar que la respuesta se reduzca de forma relevante con el paso del tiempo.

En resumen, la eficacia de alemtuzumab en el control de la actividad de las formas de esclerosis múltiple con recaídas se considera demostrada y en ausencia de una comparación directa con otros fármacos de segunda línea existentes, se presume que su eficacia es, al menos, similar a la de estos.

Seguridad

Con respecto al perfil de seguridad, es necesario resaltar que, aunque alemtuzumab estaba previamente autorizado en el tratamiento de LLC-B, las poblaciones en ambas indicaciones se consideran diferentes. Además las dosis y pautas de tratamiento también difieren entre ambas. Sin embargo, el empleo de una dosis menor para la indicación en EM no se traduce necesariamente en un perfil de seguridad más favorable, sino distinto. En concreto, durante el desarrollo clínico en EM, se observaron infecciones de gravedad leve-moderada, mientras que las infecciones graves se observaron con menor frecuencia de lo esperable por la linfopenia mantenida, y se notificaron un alto número de trastornos autoinmunes, sobre todo mediados por anticuerpos (alteraciones tiroideas autoinmunes, PTI, nefropatías de base autoinmune).

El tipo de infecciones notificadas en pacientes en ambos brazos de tratamiento van en línea con las notificadas en otros ensayos de EM. A pesar de la esperada depleción linfocitaria tras la infusión con alemtuzumab, la incidencia de infecciones graves no se vio aumentada de forma llamativa con respecto a la observada en los tratados con INFβ-1a. Sin embargo, el hecho de que la repoblación de linfocitos CD3+ y CD4+ se produzca de forma lenta, lleva consigo un aumento del riesgo de infecciones, incluyendo la reactivación de infecciones crónicas o latentes.

El mecanismo patogénico de los eventos autoinmunes no es del todo conocido, aunque la literatura científica sugiere que los linfocitos T periféricos reactivos con auto-antígenos proliferan en situación de linfopenia, como la observada en la reconstitución inmune en pacientes linfopénicos (por ejemplo, aparición de enfermedad de Graves en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral). Es probable que otros factores estén involucrados, ya que la mayoría de sujetos con linfopenia no desarrollan trastornos autoinmunes.

Tampoco se conoce el mecanismo patogénico de los eventos tiroideos, aunque se observó que la incidencia fue mayor en los pacientes con antecedentes de trastornos tiroideos.

En el caso de las neoplasias notificadas, los tipos coinciden con los que aparecen de forma habitual en la población general adulta joven. Sin embargo, dado la baja incidencia de este evento, en el momento actual no es posible llegar a una conclusión definitiva sobre el potencial riesgo de desarrollar neoplasias debido al tratamiento con alemtuzumab.

Con respecto a la seguridad en los pacientes que requieran cursos adicionales de alemtuzumab (más allá de los dos cursos iniciales), la falta de datos se añade a las incertidumbres existentes sobre los riesgos a largo plazo del tratamiento con alemtuzumab.

En resumen, alemtuzumab induce una depleción de linfocitos que se recupera de forma lenta y no completa durante el año siguiente a su administración. Esto explica el perfil de seguridad de alemtuzumab, con un aumento del riesgo de infecciones, enfermedades autoinmunes y potencial de neoplasias, que debe ser considerado cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento y que exige un seguimiento estrecho de estos pacientes.

En este sentido, antes del inicio del tratamiento deben valorarse cuidadosamente los potenciales riesgos (infecciones oportunistas, neoplasias, alteraciones hematológicas), así como la necesidad de un seguimiento riguroso entre cursos de tratamiento y tras el segundo curso (19), ya que la detección precoz de posibles alteraciones autoinmunes e infecciosas es fundamental para la eficacia de su tratamiento y su pronóstico.

El seguimiento de seguridad recomendado se extiende desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última perfusión e incluye un seguimiento periódico tanto clínico como de parámetros de laboratorio, orientados a detectar síntomas tempranos de enfermedad autoinmune. Este seguimiento supone la realización de determinaciones adicionales que, aunque fácilmente disponibles en la práctica clínica, no forman parte del seguimiento rutinario del paciente con EM, como son: determinaciones mensuales de los niveles de creatinina en suero, analítica de orina mensuales con microscopía, hemograma completo mensual y pruebas trimestrales de función tiroidea.

CONCLUSIÓN

Alemtuzumab ha demostrado su eficacia en el control de la actividad de las formas de esclerosis múltiple con recaídas en un amplio espectro de pacientes, desde pacientes naïve hasta pacientes refractarios a los medicamentos de primera línea y tanto en pacientes con baja actividad como en formas graves. Sin embargo, dado el mecanismo de acción del medicamento y el consiguiente perfil de seguridad observado, así como las incertidumbres existentes sobre los riesgos a largo plazo del tratamiento con alemtuzumab, parece razonable limitar el uso de alemtuzumab exclusivamente a aquellos pacientes en los que el balance entre los riesgos y los beneficios esperados parezca, a priori, más favorable. Por ello, la elección de alemtuzumab como opción terapéutica requiere una valoración cuidadosa de su perfil de seguridad, teniendo en cuenta las alternativas actualmente existentes.

De este modo y en base al beneficio-riesgo de este medicamento, se han identificado una serie de situaciones clínicas en las que alemtuzumab puede considerarse como una opción terapéutica adecuada:

- Pacientes con alta actividad, definida en base a criterios clínicos y/o neuroimagen, a pesar de un tratamiento adecuado con inmunomoduladores (por ejemplo, interferón beta, glatirámico)

en los que natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.

- Pacientes con curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen en los que natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.

Estas recomendaciones deberán revisarse periódicamente y podrían modificarse en la medida en que se reduzcan las incertidumbres sobre la seguridad de alemtuzumab a largo plazo.

El tratamiento con alemtuzumab debe realizarse en unidades/servicios hospitalarios especializados en el tratamiento de EM. Es esencial que los pacientes sean tratados en el contexto de unidades que estén habituadas al manejo de agentes modificadores del curso de la enfermedad (incluyendo inmunosupresores) y a la detección de las potenciales complicaciones asociadas a los nuevos tratamientos de EM. El acceso inmediato a especialistas que puedan abordar el manejo de problemas no neurológicos, como alteraciones tiroideas o trastornos autoinmunes, resulta imprescindible.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT:

Alemtuzumab ha sido financiado en las siguientes situaciones clínicas:

- *Pacientes con alta actividad, definida en base a criterios clínicos y/o neuroimagen, a pesar de un tratamiento adecuado con inmunomoduladores (por ejemplo, interferón beta, glatirámero) en los que natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.*
- *Pacientes con curso rápido y agresivo, definido en base a criterios clínicos y/o de neuroimagen en los que natalizumab/fingolimod no sean alternativas adecuadas.*

REFERENCIAS

1. French-Constant C. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Lancet* 1994;343:271-5.
2. 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
3. García-Merino, A.; Fernández, Ó.; Montalbán, X.; de Andrés, C.; Oreja-Guevara, C.; Rodríguez-Antigüedad, A.; Arbizu, T. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28:375-8.
4. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, Bustamante R, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18:372-6.
5. European Public Assessment Report for Avonex®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000102/WC500029420.pdf (Acceso Julio 2013).
6. European Public Assessment Report for Rebif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000136/WC500048678.pdf (Acceso Julio 2013)
7. European Public Assessment Report for Betaferon®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000081/WC500053087.pdf (Acceso Julio 2013)

8. Ficha técnica de Copaxone®. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> (Acceso Julio 2013)

9. European Public Assessment Report for Tysabri®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000603/WC500044690.pdf (Acceso Julio 2013)

10. European Public Assessment Report for Gilenya®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002202/WC500104529.pdf (Acceso Julio 2013)

11. Ficha técnica de Lemtrada®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf (Acceso Septiembre 2013)

12. European Public Assessment Report for MabCampath®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000353/WC500025264.pdf (Acceso Julio 2013)

13. European Public Assessment Report for Lemtrada®. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf (Acceso Septiembre 2013)

14. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012;78:1069-78.

15. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.

16. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-39

17. Filippini, G; Del Giovane, C; Vacchi, L; D'Amico, R; Di Pietrantonj, C; Beecher, D; Salanti, et al Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review) *The Cochrane collaboration* 2013 Issue 6.

18. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911-23.

19. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

20. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, Häring DA, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*;11:420-8.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfredo R. Antigüedad

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto, País Vasco.

Cristina Avendaño Solá

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Bonaventura Casanova Estruch

Neurólogo Coordinador de la Unidad de Esclerosis Múltiple-CSUR. Hospital Universitari La Fe, Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Francisco Coret Ferrer

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Juan Antonio García Merino

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Óscar Fernández Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga.

Xavier Montalban

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Barcelona.

Andrés Navarro Ruiz

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche.

Concepción Payares

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Agustín Sánchez Alcaraz

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Ribera. Alzira, Valencia.

Arantxa Sancho López

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Pedro Zapater Hernández

Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.

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

El Laboratorio Titular, y Esclerosis Múltiple España-FELEM han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.