FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de fin de grao

# Estudo aberto retrospectivo multicéntrico sobre o emprego de alemtuzumab na esclerose múltiple remitente recorrente na práctica clínica habitual. Seguimento durante 4 anos.

# Estudio abierto retrospectivo multicéntrico sobre la utilización de alemtuzumab en esclerosis múltiple remitente recurrente en práctica clínica habitual. Seguimiento durante 4 años.

# Open-label, multicenter, retrospective study about the use of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis in real-world clinical practice. A 4-year follow up.

**Autor:** Pablo Gabeiras Araujo

**Titor:** Rogelio Manuel Leira Muiño

**Cotitor:** Antonio Pato Pato

**Departamento:** Neuroloxía

(Xuño 2024)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

# ÍNDICE


RESUMEN ..... 4

1. INTRODUCCIÓN ..... 7

1.1. La esclerosis múltiple ..... 7

1.2. Alemtuzumab ..... 9

A. Indicaciones y contraindicaciones ..... 9

B. Eficacia ..... 10

C. Efectos adversos ..... 11

D. Monitorización ..... 12

E. Dosificación ..... 12

2. OBJETIVOS ..... 14

3. MATERIAL Y MÉTODOS ..... 15

4. RESULTADOS ..... 17

4.1. Descripción de la muestra ..... 17

4.2. Efectividad ..... 17

A. Número de brotes anuales ..... 17

B. Estado de la discapacidad según la escala EDSS ..... 18

C. Actividad en resonancia magnética craneal ..... 19

4.3. Cálculo de pacientes NEDA (No evidence of disease activity) ..... 19

4.4. Tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos ..... 21

A. Reacciones de perfusión ..... 21

B. Efectos adversos ..... 21

C. Riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos ..... 22

4.5. Persistencia ..... 24

5. DISCUSIÓN ..... 25

5.1. Descripción de la muestra ..... 25

5.2. Efectividad ..... 26

A. Efectividad de alemtuzumab en la reducción de la frecuencia de brotes anuales ..... 26

B. Describir la efectividad de Alemtuzumab medida en estado de la discapacidad (según la escala EDSS: Expanded Disability Status Scale). ..... 28

C. Efectividad de Alemtuzumab en medidas de actividad de resonancia magnética craneal. ..... 28

5.3. Cálculo de los pacientes en NEDA (No evidence disease activity) cada año de tratamiento con alemtuzumab ..... 29

5.4. Tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos ..... 31

A. Reacciones de perfusión. ..... 31

B. Efectos adversos ..... 32

C. Riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos ..... 34

5.5. Persistencia ..... 34

6. CONCLUSIONES ..... 36

7. REFERENCIAS ..... 37

ANEXO I ..... 42

## RESUMEN

**Introducción:** la eficacia y seguridad de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) ha sido demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, por las limitaciones de estos, es importante comprobar cómo se comporta en condiciones de práctica clínica habitual a largo plazo.

**Objetivo:** describir la efectividad de alemtuzumab medida en número de brotes anuales en práctica clínica real en pacientes con esclerosis múltiple. Como objetivos secundarios valoramos la efectividad en estado de la discapacidad y pruebas de neuroimagen, así como la tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión.

**Material y métodos:** se ha llevado a cabo un estudio abierto retrospectivo multicéntrico para el cual se han revisado las historias clínicas de pacientes que han recibido tratamiento con alemtuzumab por EMRR.

**Resultados:** se incluyeron un total de 32 pacientes en el estudio al comienzo de los 4 años de seguimiento. La media de brotes anuales se mantuvo por debajo de 0.35 frente a los 1.25 brotes por año antes del tratamiento. La discapacidad medida por la escala EDSS mejoró durante el primer y segundo año manteniéndose estable posteriormente. Se observó un descenso en la actividad de le enfermedad por pruebas de imagen. Asimismo, se observaron efectos adversos e inmunosupresión en la línea de otros estudios de práctica clínica habitual, con una tasa de retención del 87.5%.

**Conclusiones:** alemtuzumab ha demostrado ser efectivo en práctica clínica real en pacientes con esclerosis múltiple en: la reducción del número de brotes anuales, la mejoría del grado de discapacidad medido por la escala EDSS, el control y disminución de la actividad de resonancia magnética craneal y el control de los diferentes parámetros del concepto NEDA (No Evidence of Disease Activity). Cuenta además con una elevada tasa de persistencia y un adecuado perfil de tolerabilidad y seguridad, aunque con riesgo de inmunosupresión, necesitando medidas de prevención y control.



**Palabras clave: Alemtuzumab, esclerosis múltiple remitente recurrente, estudio observacional, efectividad.**

## RESUMO

**Introdución:** a eficacia e seguridade de alemtuzumab en pacientes con esclerose múltiple remitente-recorrente (EMRR) demostrouse en ensaios clínicos. Con todo, polas limitacións destes, é importante comprobar como se comporta en condicións de práctica clínica habitual a longo prazo

**Obxectivo**: describir a efectividade de alemtuzumab medida en número de brotes anuais en práctica clínica real en pacientes con esclerose múltiple. Como obxectivos secundarios valoramos a efectividade en estado da discapacidade e probas de neuroimaxe, así como a tolerabilidade, seguridade e risco de inmunosupresión.

**Material e métodos**: levouse a cabo un estudo aberto retrospectivo multicéntrico para o cal se revisaron as historias clínicas de pacientes que recibiron tratamento con alemtuzumab por EMRR.

**Resultados**: incluíronse un total de 32 pacientes no estudo ao comezo dos 4 anos de seguimento. A media de brotes anuais mantívose por debaixo de 0.35 fronte aos 1.25 brotes por ano antes do tratamento. A discapacidade medida pola escala EDSS mellorou durante o primeiro e segundo ano manténdose estable posteriormente. Observouse un descenso na actividade da enfermidade por probas de imaxe. Así mesmo, observáronse efectos adversos e inmunosupresión na liña doutros estudos de práctica clínica habitual, cunha taxa de retención do 87.5%.

**Conclusións**: alemtuzumab demostrou ser efectivo en práctica clínica real en pacientes con esclerose múltiple na redución do número de brotes anuais, na melloría do grao de discapacidade medido pola escala EDSS, no control e diminución da actividade de resonancia magnética cranial e no control dos diferentes parámetros do concepto NEDA (No Evidence of Disease Activity). Conta ademais cunha elevada taxa de persistencia e un adecuado perfil de tolerabilidade e seguridade, aínda que con risco de inmunosupresión, precisando medidas de prevención e control.



**<u>Palabras chave</u>: Alemtuzumab, esclerose múltiple remitente recorrente, estudo observacional, efectividade.**

## ABSTRACT

**Introduction**: the efficacy and safety of alemtuzumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) was demonstrated in clinical trials. However, due to the limitations of these trials, it is important to test how it performs in a long-term real-world setting.

**Objective**: to describe the effectiveness of alemtuzumab measured in number of annual flares in real clinical practice in patients with multiple sclerosis. As secondary objectives we assessed effectiveness on disability status and neuroimaging tests, as well as tolerability, safety and risk of immunosuppression.

**Material and methods**: an open multicentre retrospective study was carried out for which the clinical records of patients who received treatment with alemtuzumab for RRMS were reviewed.

**Results**: a total of 32 patients were included in the study at the beginning of the 4-year follow-up. The mean number of annual relapses remained below 0.35 versus 1.25 relapses per year before treatment. Disability as measured by the EDSS scale improved during the first and second year and remained stable thereafter. A decrease in disease activity was observed by imaging tests. Adverse effects and immunosuppression were also observed in line with other routine clinical practice studies, with a retention rate of 87.5%.

**Conclusions**: alemtuzumab has been shown to be effective in real-world setting in patients with multiple sclerosis reducing the number of annual relapses, improving the degree of disability measured by the EDSS scale, controlling and decreasing cranial magnetic resonance activity and controlling the different parameters of the NEDA (No Evidence of Disease Activity) concept. It also has a high persistence rate and an adequate tolerability and safety profile, although with a risk of immunosuppression, requiring prevention and control measures.



**Key-words: Alemtuzumab, relapsing-remitting multiple sclerosis, observational study, effectiveness.**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. La esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una patología de carácter inflamatorio, inmunomediada que genera desmielinización y neurodegeneración del sistema nervioso central (SNC). Su etiopatogenia continúa presentando incógnitas, pero parece tener una base autoinmune mediada por linfocitos B y T contra antígenos del complejo mielina-oligodendrocito (1–3). Posteriormente, la enfermedad pasa a ser dominada por la activación microglial y la neurodegeneración crónica (1).

La proporción de enfermedad en mujeres frente a hombres en países desarrollados es cercana a 3:1(4). La mediana de comienzo de la enfermedad es de 23.5 años y la media es de 30 años. Por último, resulta extraño que aparezca la EM más allá de los 70 años (2).

Es la causa más frecuente de discapacidad permanente no traumática del SNC en adultos jóvenes. Parece existir cierta susceptibilidad genética para el desarrollo de EM con más de 150 polimorfismos descritos, destacando el locus HLA-DRB1*15. Existen además ciertos factores ambientales y geográficos que pueden tener un papel importante en el desarrollo de EM. Uno de ellos es el virus de Epstein-Barr (EBV), que parece aumentar el riesgo de EM por mecanismos heterogéneos. Otro podría ser la relación inversa que existe entre la exposición a luz ultravioleta y niveles de vitamina D y la prevalencia de EM, que explicaría la mayor prevalencia de la enfermedad en función de la latitud (mayor cuanto más alejados del ecuador) y en raza blanca. Finalmente, otros factores de menor fuerza pero que pueden ser de riesgo son el tabaquismo y la obesidad durante la infancia y la adolescencia (4).

La EM cursa de manera impredecible, con una gran heterogeneidad en cuanto a formas clínicas, sintomatología, alteraciones radiológicas o respuesta a los tratamientos, en función de la región afectada por la desmielinización. Entre las principales manifestaciones clínicas podemos encontrar: afectación ocular (neuritis óptica, trastornos oculomotores), síntomas sensitivos (parestesias, hipoestesias), motores (debilidad, espasticidad o más infrecuentemente espasmos tónicos), medulares (mielitis, que suele ser bilateral y con afectación de los cordones posteriores), cerebelosos (disartria, ataxia de la marcha), del tronco (neuralgia del trigémino), trastornos esfinterianos o, por último, y el cuál es el síntoma más prevalente: la fatiga (5).

Existen cuatro formas clínicas principales de la EM de acuerdo con la clasificación clásica de Lublin y col (6). La más común (85% de los casos al comienzo de la enfermedad) es la forma remitente-recurrente (RR) caracterizada por brotes agudos de disfunción neurológica que se repiten en el tiempo y que se siguen cada una de una recuperación parcial o completa. Si esta forma evoluciona a una progresión crónica hablaremos de forma secundariamente progresiva (SP). Por otro lado, la forma que cursa con progresión desde el comienzo sin brotes es la

primaria progresiva (PP). Finalmente, si además de tener curso progresivo desde el inicio de la EM surgen brotes durante la evolución de la enfermedad hablaremos de EM progresiva recurrente (PR). En 2013, se realizó una revisión de esta clasificación en la que se describieron dos formas nuevas: el síndrome clínico aislado, caracterizado por presentar alteraciones clínicas desmielinizantes inflamatorias que podrían corresponderse con EM, pero sin la presencia de criterios de diseminación temporal; y el síndrome radiológico aislado, que se caracteriza por la aparición de manera incidental de desmielinización inflamatoria en pruebas de imagen en ausencia de signos o síntomas (7).

Se define como "brote" la aparición de una nueva manifestación neurológica de ≥24 horas de duración que se puede relacionar con la aparición de al menos una lesión inflamatorio-desmielinizante del SNC o el empeoramiento de síntomas neurológicos ya existentes pero que se encontraban estabilizados o ausentes durante el mes anterior sin presencia de infección o fiebre (5).

La sospecha clínica de la enfermedad viene determinada por la existencia de diseminación temporal (al menos 2 brotes) y espacial (lesión de al menos 2 sistemas neurológicos) del cuadro. Asimismo, deberán descartarse otras enfermedades que simulen una EM. Como pruebas complementarias la resonancia magnética (RM) es la prueba más sensible puesto que por sí sola demuestra la diseminación temporal (lesiones captantes de contraste o agudas y lesiones que no lo captan o crónicas) y la diseminación espacial (lesiones a nivel periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular). También es útil el estudio del líquido cefalorraquídeo caracterizado por una ligera pleocitosis con predominio linfocitario, aumento de gammaglobulinas, glucosa a niveles normales o la característica, pero no patognomónica, aparición de bandas oligoclonales IgG (8). Además, se pueden emplear escalas de valoración específicas con las que cuantificar las alteraciones neurológicas, la repercusión de las mismas en la calidad de vida del paciente y/o la progresión de la enfermedad como la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale). Ciertos factores pronósticos orientan a una mala evolución de la EM: uno de ellos es el sexo, puesto que parece que las mujeres tienen un curso más benigno de la enfermedad al comienzo de la misma, tendiendo a igualarse entre ambos sexos a medida que progresa la enfermedad en el tiempo; por otro lado, cuando se inicia la EM a partir de la quinta década, esta suele tener una progresión mayor; si se inicia la enfermedad con alteración de pares craneales (como en la neuritis óptica) el pronóstico suele ser más favorable que cuando lo hace con síntomas cerebelosos, tronocoencefálicos o piramidales; por último, a mayor discapacidad y número de brotes, peor será el pronóstico a largo plazo (8).

No existe ningún tratamiento curativo de la EM pero contamos por un lado con tratamientos para el control de los brotes, y por el otro, con fármacos modificadores de la enfermedad. Para el primer caso emplearemos corticoides a altas dosis durante 3-5 días por vía oral o intravenosa (generalmente 1g de metilprednisolona) (9). Si el brote es muy grave o no responde a los corticoides puede valorarse la plasmaféresis. Los primeros fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) en desarrollarse fueron inmunomoduladores como el acetato de

glatirámero, el interferón 1a y el interferón 1b (9). En la actualidad, el objetivo es encontrar tratamientos que actúen sobre vías o dianas específicas implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad. Por esta razón, han aparecido nuevos fármacos como el alemtuzumab y otros anticuerpos monoclonales como el natalizumab que presentan una eficacia mayor que los inmunomoduladores antes mencionados, aunque con un riesgo superior de efectos adversos.

Todos estos tratamientos tienen como objetivo limitar y evitar que se produzcan las exacerbaciones, manejar las que ya existan y evitar una progresión de la discapacidad, pero no contamos todavía con uno que consiga esto con una adecuada seguridad y efectividad. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados con el alemtuzumab muestran resultados significativos en lo que se refiere al tratamiento modificador de la enfermedad de las formas de EMRR muy activas.

### 1.2. Alemtuzumab

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa dirigido frente el antígeno CD52 (10). Este antígeno se encuentra mayoritariamente en células B y T (claves en la inflamación existente en la EM) y en menor proporción en células natural killers, monocitos y macrófagos. Carecen de CD52 o su expresión es mínima en, por ejemplo, células plasmáticas o neutrófilos (11). Alemtuzumab provoca, por lo tanto, la rápida depleción principalmente de células B y T. Esta se seguirá de una lenta repoblación en los 3-12 meses siguientes (10). Aunque su mecanismo de acción en EM no es del todo conocido, se piensa que son estas las razones por las que alemtuzumab puede conseguir que se retrase la evolución de la enfermedad y se reduzca la probabilidad de brotes.

*A. Indicaciones y contraindicaciones*

Alemtuzumab está indicado en España como tratamiento modificador de la enfermedad en el caso de adultos con EMRR muy activa y que se encuentren en uno de estos dos grupos de pacientes (12):

1. Aquellos con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad.

2. Y los que rápidamente evolucionen a EMRR grave, definida por 2 o más brotes incapacitantes en un año y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RM reciente.

Su empleo en el tratamiento de los síndromes clínicos aislados no está recomendado debido a su perfil de seguridad. Tampoco lo está en las formas no activas de la enfermedad y en aquellos casos que se encuentran controlados con su tratamiento actual (12).

Alemtuzumab está contraindicado en (12):

- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Infección activa grave hasta que esta se resuelva completamente.
- Hipersensibilidad al alemtuzumab.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Coagulopatía a tratamiento anticoagulante o antiagregante.
- Otras enfermedades autoinmunes concomitantes añadidas a la EM.
- Antecedentes de:
    - Ictus.
    - Disección arterial cervicocefálica.
    - Angina de pecho o infarto de miocardio.

*B. Eficacia*

Existen ensayos controlados aleatorizados (13–15) cuyos datos muestran una mayor eficacia de alemtuzumab en la reducción de la tasa de recaídas en pacientes con EMRR. Este beneficio lleva asociado un ligero aumento del riesgo de infecciones o procesos autoinmunes.

Uno de ellos es el CAMMS223 (13) que siguió a adultos con EMRR no tratados previamente. Se trata de un ensayo en fase II cuya duración fue de 3 años. Tras ese tiempo, se observó una tasa anual de recaídas de 0.12 para alemtuzumab frente a 0.37 en el caso de interferón beta-1a, siendo la reducción absoluta del riesgo de recaída en favor de alemtuzumab de 67% ($p<0.0001$). Tras los 3 años, se vio una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad de un 76% (HR: 0.24; IC95% 0.110-0.545, p=0,0006), con una proporción de pacientes con acumulación sostenida de la discapacidad del 8.5% para alemtuzumab contra el 26.2% en el caso del interferón beta-1a ($p<0.0001$).

Posteriormente se realizaron dos ensayos clínicos fase III: CARE-MS I y II. En CARE-MS I (14), de 2 años de duración, evaluaron a más de 550 adultos entre 18 y 50 años con EMRR, con bajo nivel de discapacidad y que no habían recibido tratamiento modificador de la enfermedad previamente (naïve). Aleatoriamente, por cada 3 pacientes, a 2 se les administró alemtuzumab (infusión intravenosa, 12 mg durante 5 días al comienzo del tratamiento y durante 3 días a partir de los 12 meses de tratamiento) y 1 recibió interferón beta-1a subcutáneo (44 mcg, 3 veces por semana). Tras dos años, alemtuzumab redujo la proporción de pacientes con alguna recaída (22% frente al 40% en tratados con interferón beta-1a RR 0.45, IC 95% 0.23-0.63) y la tasa

anual de recurrencia (0.18 vs 0.39). Estos datos suponen una reducción del riesgo de recaída de un 54.88% ($p<0.0001$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la acumulación sostenida de discapacidad (8% alemtuzumab y 11% interferón beta-1a; HR: 0.70; IC95% 0.40-1.23, $p=0.2173$).

El otro ensayo clínico fase III fue el CARE-MS II (15). En él se evaluó durante 2 años a 800 adultos con EMRR y con al menos una recaída mientras recibían el tratamiento con interferón beta-1a o acetato de glatirámero. Tras dos años, alemtuzumab redujo la proporción de pacientes con alguna recaída (35% frente al 53% en tratados con interferón beta-1a RR 0.51, IC 95% 0.39-0.65) y la tasa anual de recurrencia (0.26 vs 0.52). Estos datos suponen una reducción del riesgo de recaída de un 49.4% ($p<0.0001$). En CARE-MS II, al contrario que en CARE-MS I, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo que a la acumulación sostenida de discapacidad se refiere (13% Alemtuzumab frente a 20% interferón beta-1a; HR: 0.58; IC95% 0.38-0.87, $p=0.0084$).

*C. Efectos adversos*

Los principales efectos adversos derivados del tratamiento con alemtuzumab son: reacciones asociadas a la perfusión, infecciones y reacciones autoinmunes.

El 90% de los pacientes que recibieron el tratamiento en los ensayos de fase III sufrieron reacciones derivadas de la perfusión. Algunas de sus manifestaciones fueron erupción cutánea, prurito, cefalea, fiebre o náuseas (16).

Como principal efecto biológico observado en los pacientes tratados con alemtuzumab cabe destacar la linfopenia. Por esta razón, el 60-70% padecieron alguna infección (del tracto urinario, nasofaringitis o sinusitis entre otras) (17,18). Si bien estas no fueron graves en la mayor parte de los casos, cabe destacar la infección por el virus del herpes puesto que debido a la misma se tomó la decisión de cambiar el protocolo de los CARE-MS. De este modo, profilácticamente, los pacientes recibieron aciclovir durante la infusión de alemtuzumab y 28 días después de la misma.

En lo que a las reacciones autoinmunes se refiere, a los 2 años (16-18%) y en pacientes seguidos durante más tiempo (30%), se describió la aparición de tiroiditis autoinmune.

Por otro lado, cabe destacar el riesgo de desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune (PTI). El estudio CAMMS223 (13) se paró porque 3 pacientes la desarrollaron, entre los que se encuentra el caso de un paciente que sufrió una hemorragia intracerebral fatal. Posteriormente, se detectaron otros 3 casos de PTI en ensayo clínico fase III y en ensayo abierto con tasas de 1% y 3% respectivamente (17,18). Los casos que se desarrollaron posteriormente fueron diagnosticados con un efectivo programa de monitorización y correctamente tratados.

La Food and Drug Administration ha sido una de las instituciones que ha emitido un comunicado advirtiendo de episodios de ictus hemorrágico e isquémico y disección arterial escaso tiempo después de comenzar el tratamiento, provocando una discapacidad permanente o incluso la muerte (19).

*D. Monitorización*

Para someterse al tratamiento con alemtuzumab es necesario que seis semanas antes de su comienzo se cumplan con una serie de inmunizaciones. Se recomienda la toma de muestras a los candidatos al tratamiento para determinar si presentan anticuerpos frente al Virus del Herpes Zóster (VHZ) en aquellos casos que no tengan antecedentes de infección o vacunación por VHZ. De carecer de dichos anticuerpos, sería razonable considerar su vacunación frente VHZ y posponer el inicio de alemtuzumab al menos 6 semanas tras la misma. Por otro lado, debería hacerse un cribado de tuberculosis y advertir a los pacientes de que deben evitar potenciales fuentes de *Listeria monocytogenes* (20).

Con el objetivo de monitorizar y conseguir detectar precozmente los efectos adversos que puedan surgir durante y después de la infusión de alemtuzumab se recomienda llevar a cabo una serie de estudios analíticos al inicio y de manera periódica hasta que hayan transcurrido 48 meses desde el último tratamiento con alemtuzumab. Se estudiarán los siguientes parámetros (20):

- Cociente proteína/creatinina en orina antes del tratamiento.
- Niveles séricos de creatinina antes del tratamiento y cada mes posteriormente.
- Recuento sanguíneo completo antes del tratamiento y cada mes posteriormente.
- Uroanálisis con recuento celular antes del tratamiento y cada mes posteriormente.
- Test para valorar la función tiroidea antes del tratamiento y cada tres meses posteriormente.
- Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total antes del tratamiento y de manera periódica posteriormente.

Además, se recomienda un examen cutáneo antes de iniciar el tratamiento y anualmente con el objetivo de valorar la aparición de melanoma (20).

*E. Dosificación*

La administración de alemtuzumab se lleva a cabo de manera intravenosa en dos ciclos. El primero, durante el primer año, se infunde en 5 días a dosis de 12 mg/día (60 mg). El segundo

ciclo tiene lugar durante el segundo año, en 3 días, también a una dosis de 12 mg/día (36 mg). En aquellos casos en los que se considere necesario un tercer ciclo por la actividad persistente de la enfermedad, este se administrará en 3 días también a 12 mg/día (36 mg). Está indicada la administración de glucocorticoides durante los 3 primeros días de tratamiento (20).

La terapia con alemtuzumab debe llevarse a cabo en un hospital con medios adecuados para manejar reacciones anafilácticas e importantes reacciones adversas relacionadas con su infusión, miocárdicas o pulmonares. Del mismo modo, de manera preventiva, deben quedarse los pacientes en observación al menos 2 horas tras cada infusión (20).

Finalmente, se debe informar a los pacientes de aquellos síntomas de alarma que orienten al desarrollo de PTI, que deberán informar de manera inmediata en caso de que tengan lugar (20).

# 2. OBJETIVOS

- Objetivo primario:
  - Describir la efectividad de alemtuzumab medida en número de brotes anuales en práctica clínica real en pacientes con esclerosis múltiple.
- Objetivos secundarios:
  - Describir la efectividad de alemtuzumab medida en estado de la discapacidad (según la escala EDSS).
  - Describir la efectividad de alemtuzumab medida en actividad de resonancia magnética craneal: lesiones nuevas en secuencia T2 o que capten gadolinio.
  - Calcular los pacientes en NEDA cada año de tratamiento con alemtuzumab.
  - Describir la tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos tras tratamiento con alemtuzumab.
  - Describir la persistencia del tratamiento con alemtuzumab.

# 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio abierto retrospectivo multicéntrico de cohortes en el Hospital Universitario de Ourense y en el Hospital Povisa de Vigo. Hemos revisado las historias clínicas de los pacientes que han recibido tratamiento con alemtuzumab por EMRR.

No se establecieron criterios de inclusión específicos. Todos los pacientes incluidos han recibido tratamiento con alemtuzumab según el criterio clínico de los neurólogos responsables de los pacientes, cumpliendo las indicaciones de su ficha técnica autorizada.

Alemtuzumab está indicado como único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con EMRR muy activa para los grupos de pacientes previamente comentados.

Alemtuzumab fue administrado como una infusión intravenosa con un curso inicial de 12 mg/día en 5 días consecutivos, seguidos por un segundo curso (12 meses más tarde) de 12 mg/día en 3 días consecutivos. Cada día, previo a la infusión, los pacientes recibieron metilprednisona (1000 mg día 1-3, y 500 mg días 4-5), así como antihistamínicos y paracetamol. Todos los pacientes recibieron profilaxis oral del virus del herpes con aciclovir (200 mg cada 12 horas) durante al mes 4 semanas. Cursos adicionales de alemtuzumab de 3 días de tratamiento fueron administrados cuando se consideraron necesarios debido a actividad clínica persistente.

Antes de comenzar el tratamiento, se les realizó a todos los pacientes una evaluación clínica, una RM cerebral basal y un análisis de sangre pre-tratamiento.

Todos los pacientes, mayores de edad y capacitados legalmente, han firmado un consentimiento informado para utilizar los datos clínicos y radiológicos presentes en su historia clínica para realizar el estudio.

Para realizar el estudio diseñamos una base de datos específica, donde en la visita basal se recogieron datos demográficos, clínicos y radiológicos. Asimismo, en las visitas de seguimiento anuales se han ido recopilando los datos de las historias clínicas, teniendo en cuenta sobre todo los brotes, la discapacidad medida por la escala EDSS y el número de lesiones nuevas y captantes de gadolinio en la RM craneal para determinar la actividad de la enfermedad. El recuento de linfocitos en sangre se determinó cada 3 meses. También se han recogido la presencia de efectos adversos, diferenciando los sucedidos durante la administración de alemtuzumab y los que sucedieron durante el año siguiente a su administración, de forma anual.

Se efectuó un análisis descriptivo de todas las variables. La comparación de dos muestras cuantitativas apareadas se ha realizado con el test de la T-de Student (bajo supuesto de normalidad) o el test no paramétrico de Wilcoxon para datos apareados. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con los programas estadísticos SPSS versión 21. Se consideró como nivel de significación estadística un p-valor $p< 0.05$.

Para la realización del estudio se solicitó la aprobación del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) el cual emitió un informe favorable para su realización como se adjunta en el Anexo I.

# 4. RESULTADOS

## 4.1. Descripción de la muestra

Se incluyeron un total de 32 pacientes (71.9% mujeres) en el estudio. El primer paciente tratado con alemtuzumab fue en el año 2015. La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue 40.3 ± 11.0 años (entre 24 y 71 años), y la media de duración de la enfermedad en la primera infusión fue de 12.3 ± 7.9 años. El principal motivo para iniciar alemtuzumab fue el fallo terapéutico en el 78.1% de los pacientes, y los últimos fármacos modificadores de la enfermedad utilizados con más frecuencia antes de su inicio fueron natalizumab y fingolimod con un 31.3% de pacientes cada uno. La media de fármacos previos utilizados antes de alemtuzumab fue 2.1 (entre 0 y 4). En 3 pacientes (9.4%) alemtuzumab fue el primer fármaco prescrito. En el resto de los pacientes el motivo del cambio fue el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (9.4%) y en 1 paciente fue por los efectos adversos del fármaco anterior. Un total de 5 (15.6%) pacientes recibieron un tercer curso de alemtuzumab, entre 36 y 48 meses tras la primera infusión.

Al inicio del estudio la media de la EDSS era 3.34 ± 1.59. En el año anterior a la instauración del tratamiento habían tenido una media de 1.25 ± 0.67 brotes, 31 pacientes (96.9%) tenían más de 30 lesiones en la RM craneal en secuencias T2 previa al inicio de alemtuzumab, y 15 pacientes (46.9%) tenían lesiones captantes de gadolinio. El recuento de linfocitos basal fue de 2135 ± 1319.

El primer año de tratamiento lo completaron 29 pacientes, 26 el segundo año, 19 el tercero y 17 el cuarto año de seguimiento tras la primera perfusión de alemtuzumab, por lo que fueron considerados para realizar los análisis estadísticos.

## 4.2. Efectividad

*A. Número de brotes anuales*

Alemtuzumab disminuyó la media de brotes anuales a 0.23 (±0.58) ($p<0.05$), 0.33 (±0.93) ($p<0.05$), 0.18 (±0.39) ($p<0.05$), 0.20 (±0.56) ($p<0.05$), después del primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento como se muestra en la figura 1.

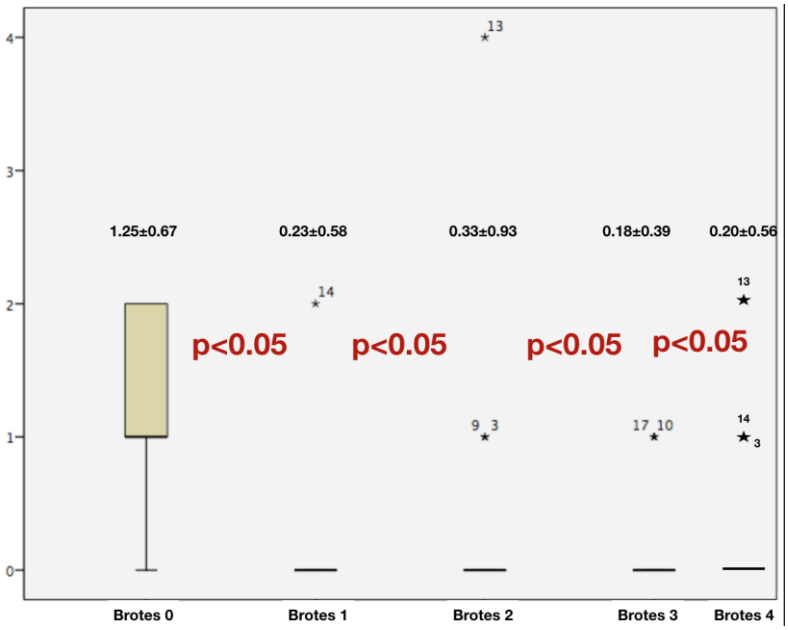



*Figura 1 Número de brotes anuales durante el seguimiento de los pacientes tratados con alemtuzumab.*

*B. Estado de la discapacidad según la escala EDSS*

En la figura 2 se puede observar que la discapacidad medida por la escala EDSS mejoró durante el primer año 2.6 (± 1.5) ($p<0.05$), y segundo año 2.5 (± 1.5) ($p<0.05$), y se mantuvo estable durante el tercer año 2.6 (± 1.4) ($p>0.05$), y durante el cuarto año 2.6 (± 1.4) ($p>0.05$).

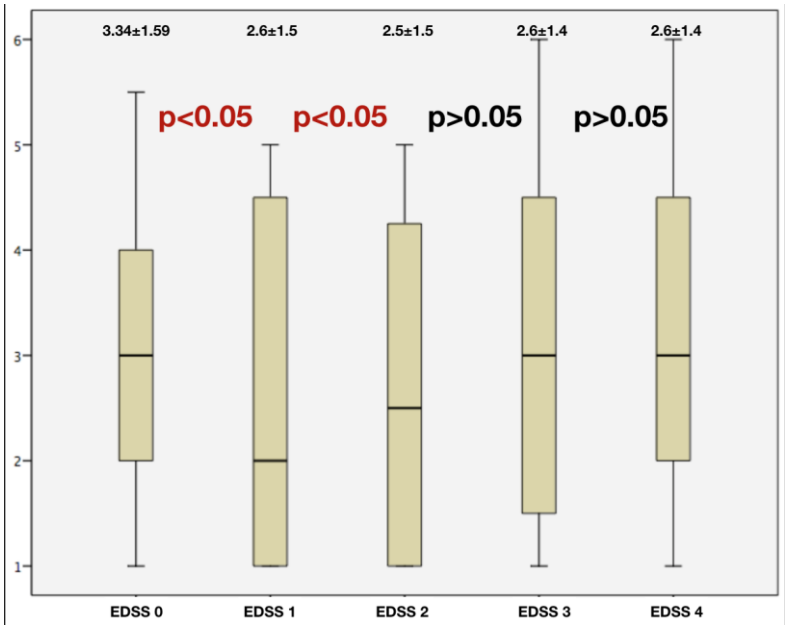



*Figura 2 Valores de la escala de discapacidad EDSS de forma anual en los pacientes tratados con alemtuzumab.*

*C. Actividad en resonancia magnética craneal*

En cuanto a los datos en las pruebas de neuroimagen, únicamente 5 pacientes (17.2%) tuvieron lesiones nuevas en secuencias T2, con una media de 2 lesiones (1-4) y solo 2 pacientes (6.9%) tuvieron lesiones captantes de gadolinio durante el primer año. En el segundo año 7 pacientes (26.9%) tuvieron 1 lesión nueva, y ninguno tuvo lesiones captantes de gadolinio. En el tercer año 3 (15.78%) tuvieron lesiones nuevas, con entre 1 y 6 lesiones nuevas, y únicamente 1 tuvo lesiones captantes de gadolinio. En el cuarto año 3 (17.6%) tuvieron lesiones nuevas, con entre 1 y 3 lesiones, y ninguno tuvo lesiones captantes de Gadolinio (Tabla 1).

***Tabla 1**. Número de resonancias magnéticas craneales realizadas por año, número de resonancias con lesiones nuevas, media de lesiones nuevas en cada resonancia y número de resonancias con lesiones captantes de gadolinio*

**LESIONES EN RM**

| Año | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RM | N= 29 | % | N=16 | | N=12 | | N=11 | |
| Lesiones nuevas | 5 | 17,2 % | 7 | 43,7 % | 3 | 25 % | 3 | 27,2 % |
| Número lesiones | 1-4 | Media: 2 | 1 | | 1-6 | | 1-3 | |
| Lesiones GD+ | 2 | 6,9 % | 0 | | 1 | | 0 | |

*RM, resonancia magnética. GD+, captante de gadolinio.*

### 4.3. Cálculo de pacientes NEDA (No evidence of disease activity)

En cuanto a los diferentes parámetros del concepto NEDA, durante el primer año de tratamiento con alemtuzumab 26 (86%) pacientes no sufrieron brotes, 29 (93%) se mantuvieron estables o incluso mejoraron de la discapacidad según la escala EDSS y 24 (83%) no tuvieron lesiones nuevas o captantes de gadolinio en la RM craneal (no activa). Tras el segundo año de tratamiento, 20 (83.3%) no padecieron brotes, 16 (89%) mantuvieron estable o incluso mejoraron en la escala EDSS, y 12 (75%) tuvieron una RM craneal no activa. En el tercer año 15 (84.2%) pacientes no tuvieron brotes, 14 (89%) no empeoraron la discapacidad, y 9 (75%) no tuvieron actividad en la RM craneal. Al final del cuarto año de seguimiento, 14 (82.3%) se mantuvieron sin brotes, en 10 (77%) la EDSS se mantuvo estable o mejor, y en 8 (72.7%) la RM craneal no demostró actividad como se recoge en la figura 3.

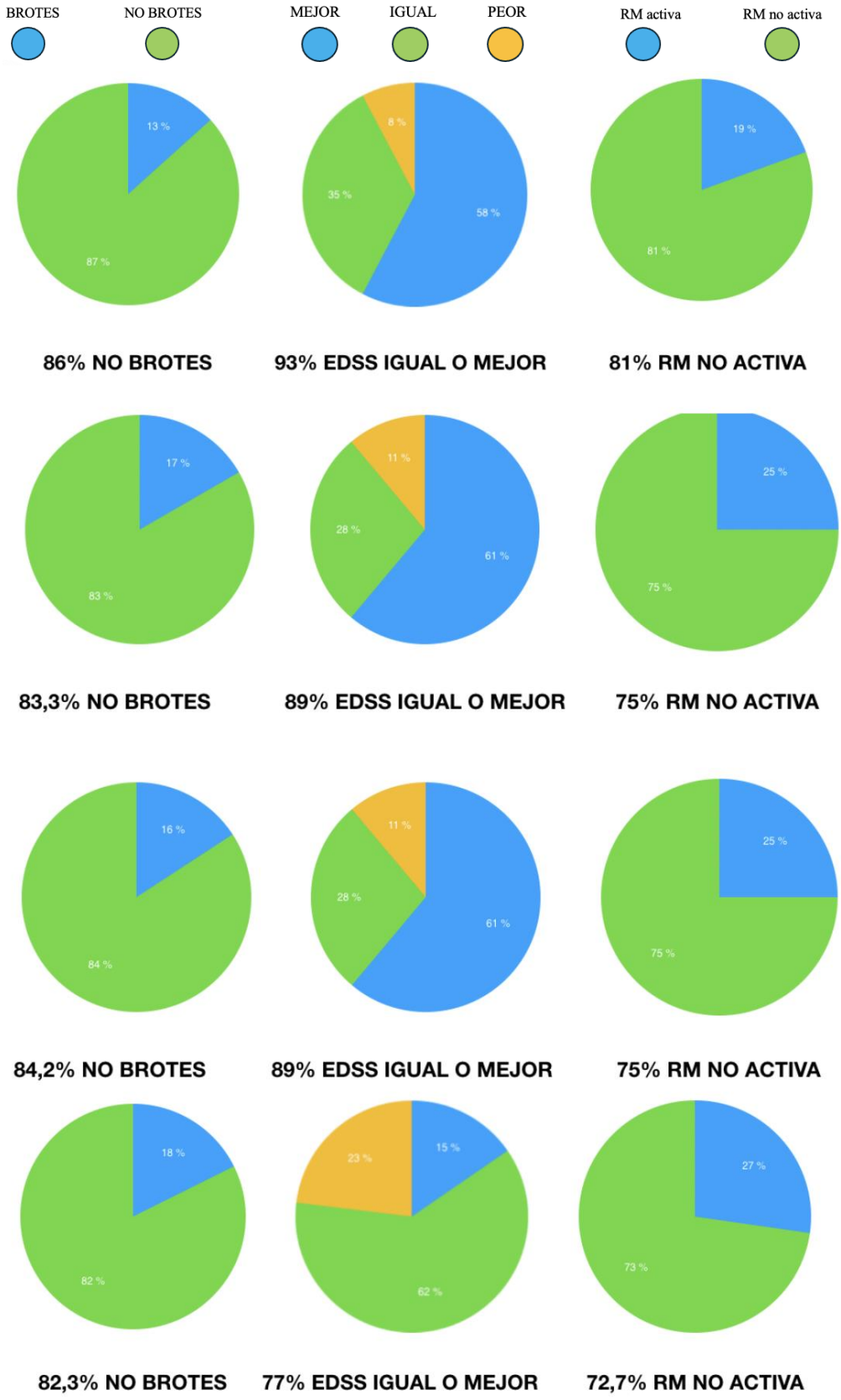



***Figura 3***.*Cálculo de los diferentes parámetros del concepto NEDA de forma anual en los pacientes tratados con alemtuzumab*.

### 4.4. Tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos

*A. Reacciones de perfusión*

Un total de 25 pacientes (78.81%) sufrieron reacciones de perfusión durante la primera administración de alemtuzumab, siendo el eritema la reacción más frecuente en 19 pacientes (59.4%), 6 sufrieron fiebre o rash (18.8%), y 3 (9.4%) sufrieron prurito. Únicamente 1 paciente (3.1%) tuvo una reacción de perfusión catalogada como grave que fue una reacción eritematosa diseminada que comenzó el tercer día de la administración, y obligó a la supresión del fármaco motivando 10 días de ingreso posterior para tratarlo con antihistamínicos.
Durante la segunda perfusión de alemtuzumab, 14 pacientes (53.84%) sufrieron reacciones de perfusión. El rash fue la más frecuente, en 6 pacientes (23.07%), y el eritema o la fiebre las segundas más frecuentes, en 5 pacientes cada una (19.23%). En total, la cefalea apareció en 3 pacientes, y otros 3 sufrieron prurito (11.53%). No hubo ninguna reacción de perfusión considerada como grave.

De las 4 personas (16.6%) que recibieron la tercera perfusión de alemtuzumab durante el tercer año únicamente 1 tuvo reacción de perfusión, pero de intensidad muy leve. El paciente restante (5.26%) que recibió la tercera infusión lo hizo durante el cuarto año de seguimiento, tras haber estado 3 años asintomático. No sufrió ninguna reacción de perfusión.

En todas las perfusiones, cuando se produjeron reacciones de perfusión, se redujo la velocidad de administración y se administró dosis adicionales de paracetamol, corticoides o antihistamínicos según el criterio clínico de sus médicos responsables, siguiendo las indicaciones recomendadas (12,16).

*B. Efectos adversos*

Durante la perfusión del primer ciclo de alemtuzumab, el efecto adverso más frecuente fue la infección de orina, que sufrieron 3 pacientes (9.3%); 2 (6.2%) tuvieron cifras de tensión arterial elevadas y 1 (3.1%) sufrió una crisis comicial en el contexto de una infección de orina. En los siguientes 12 meses a su administración, 17 (53.1%) desarrollaron efectos adversos siendo lo más frecuente las infecciones de orina en 7 (21.9%) y herpes zóster en 3 (9.3%). Únicamente 1 paciente (3.1%) padeció un efecto adverso considerado grave: un tromboembolismo pulmonar.

En la perfusión del segundo ciclo de alemtuzumab solo 1 paciente (3.8%) tuvo efectos adversos. Sufrió una elevación de transaminasas, que cursó de manera asintomática, con cifras de GOT 307, GPT 768, GGT 37. En el seguimiento durante el año posterior fue la infección de orina el

efecto más frecuente en 2 pacientes (8.3%), y otros 2 (8.3%) sufrieron empeoramiento de la espasticidad. Fueron consideraros como graves dos casos: una crisis epiléptica y un empeoramiento de espasticidad que motivó ingreso hospitalario.

En el tercer ciclo de alemtuzumab, administrado a 5 pacientes, ninguno padeció efectos adversos. En el seguimiento posterior del tercer año fueron los efectos adversos sobre el tiroides los más frecuentes, en 7 pacientes (36.8%), con 4 que tuvieron tiroiditis (21%), de los cuales en uno fue necesario la administración de iodo radiactivo, y 3 (15.7%) padecieron hipotiroidismo. Además, 2 tuvieron efectos adversos graves, con 1 que falleció a causa de una sepsis de origen urinario. El otro desarrolló cáncer de próstata.

En el cuarto año, fueron los eventos adversos sobre el tiroides los más frecuentes, con 2 pacientes que padecieron hipotiroidismo (6.8%). Otros dos padecieron efectos adversos graves: un herpes zóster ocular, por un lado, y una trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, por el otro.

### *C. Riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos*

El recuento de linfocitos disminuyó a 535 tras el primer mes de tratamiento y fue ascendiendo cada 3 meses hasta alcanzar 1540 ± 734 (p>0.05) tras el primer año de tratamiento. De nuevo disminuyó tras el primer mes del segundo ciclo de tratamiento a 505 ± 464 (p<0.05) y fue ascendiendo progresivamente hasta 1369 ± 770 (p>0.05) en el mes 24. Durante los siguientes meses el recuento linfocitario fue progresivamente en ascenso, así en el mes 36 fue de 1774 ± 961 (p>0.05) y de 1776 ± 867 (p>0.05) al mes 42 de seguimiento. (Figura 4).

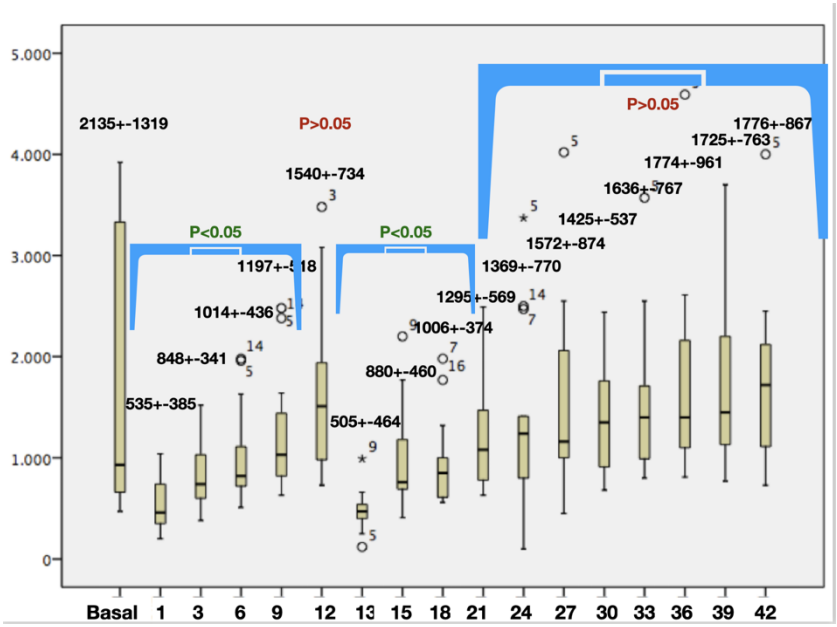



***Figura 4****. Recuento de linfocitos el primer mes tras cada infusión de alemtuzumab y cada 3 posteriormente.*

En cuanto al riesgo de linfopenia grave, grado 4 (<200 linfocitos), únicamente lo sufrieron 8 individuos (25%) durante el primer mes tras el primer ciclo de tratamiento, 4 (15.3%) durante el primer mes tras el segundo ciclo de tratamiento, y 1 (5.2%) tras el primer mes del tercer ciclo de tratamiento. Ningún paciente tuvo linfopenia grado 4 el resto de los meses de seguimiento. (Tablas 2,3,4).

***Tablas 2, 3, 4**. Clasificación de los pacientes según el grado de linfopenia a lo largo de 42 meses.*

| | 1 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses |
|---|---|---|---|---|---|
| N | 32 | 30 | 29 | 29 | 27 |
| Normal | 3 (9,3%) | 7 (23,3%) | 11 (37,9%) | 12 (58,6%) | 18 (66,6%) |
| Grado 1 (800-1000) | 2 (6,1%) | 6 (20,0%) | 7 (24,13%) | 7 (24,1%) | 6 (22,2%) |
| Grado 2 (500-800) | 9 (8,12%) | 12 (40,0%) | 10 (34,4%) | 5 (17,2%) | 3 (11,1%) |
| Grado 3 (200-500) | 10 (31,25%) | 5 (16,6%) | 1 (3,4%) | 0 | 0 |
| Grado 4 (<200) | 8 (25,0%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | 12 meses | 13 meses | 15 meses | 18 meses | 21 meses | 25 meses |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 27 | 26 | 25 | 25 | 19 | 19 |
| Normal | 18 (66,6%) | 5 (19,2%) | 9 (36%) | 11 (44,0%) | 13 (68,42%) | 17 (89,4%) |
| Grado 1 (800-1000) | 6 (22,2%) | 2 (7,6%) | 2 (8,0%) | 5 (20,0%) | 1 (5,2%) | 2 (10,5%) |
| Grado 2 (500-800) | 3 (11,1%) | 4 (15,31%) | 8 (32,0%) | 9 (36,0%) | 5 (26,3%) | 0 |
| Grado 3 (200-500) | 0 | 15 (57,6%) | 6 (24,0%) | 0 | 0 | 0 |
| Grado 4 (<200) | 0 | 4 (15,3%) | 0 | 0 | 0 | 1 (5,2%) |

| | 27 meses | 30 meses | 33 meses | 36 meses | 39 meses | 42 meses |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 18 | 15 | 15 | 15 | 14 | 13 |
| Normal | 13 (72,2%) | 10 (66,6%) | 11 (73,3%) | 13 (86,6%) | 12 (85,7%) | 10 (76,9%) |
| Grado 1 (800-1000) | 3 (16,6%) | 3 (20,0%) | 3 (20,0%) | 2 (13,3%) | 1 (7,1%) | 2 (15,3%) |
| Grado 2 (500-800) | 1 (5,5,%) | 1 (6,6%) | 1 (6,6%) | 0 | 1 (7,1%) | 1 (7,6%) |
| Grado 3 (200-500) | 1 (5,5%) | 1 (6,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grado 4 (<200) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

### 4.5. Persistencia

El estudio demostró una tasa de retención de alemtuzumab sobre el periodo de seguimiento de 4 años del 87.5%, con únicamente 4 abandonos. Uno por efectos adversos en el primer año, que resultó ser el único que no completó los dos cursos del tratamiento. Otro por efectos adversos durante el tercer año, que finalmente falleció a causa de una sepsis de origen urinario. Y finalmente dos pacientes (6.25%) que lo abandonaron debido a que cambiaron el tratamiento por ineficacia durante el cuarto año.

# 5. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo presenta un estudio retrospectivo en vida real multicéntrico donde analizamos aspectos clínicos y efectos adversos de la administración de alemtuzumab como tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

## 5.1. Descripción de la muestra

Hemos incluido 32 pacientes tratados con alemtuzumab en 2 centros de Galicia, con seguimiento clínico de hasta 4 años. Existen en la literatura varios estudios abiertos publicados con diferentes periodos de seguimiento, algunos incluso registros nacionales con más de 200 pacientes y 5 años de seguimiento, como uno realizado en Dinamarca (21). En Italia, se han publicado tres registros: uno en un solo centro que incluyó 90 pacientes, pero un seguimiento más corto: 27 meses (22); otro multicéntrico que incluyó a 77 pacientes pero que solo habían recibido fingolimod como tratamiento previo y con un seguimiento de solo 1 año (23) y el tercero con 40 pacientes con 36 meses de seguimiento similar al nuestro (24). En España se ha publicado un estudio de 23 casos provenientes únicamente del Hospital de Cabueñes en Gijón (25). Por otro lado, existen datos de seguimiento de hasta 5 años de los ensayos de fase III con 335 y 357 pacientes respectivamente (26,27). Comparativamente en nuestro estudio, aunque hemos incluido menos pacientes que las grandes series nacionales, creemos que es representativo de la práctica clínica real pues hemos incluido pacientes de dos hospitales generales de Galicia, provenientes de varios fármacos previos y con un seguimiento de hasta 4 años.

El primer paciente tratado con alemtuzumab en nuestra serie fue en el año 2015. Aunque el fármaco fue autorizado en España desde el año 2013, obtuvo el informe de posicionamiento terapéutico para su utilización en abril de 2015 (28).

La edad media de inicio de alemtuzumab fue 40.3 años, y la duración de la enfermedad 12.3 años. Por tanto, la edad de nuestros pacientes es mayor que la de los ensayos CARE-MS I (33 años) y CARE-MS II (34.8 años). Pero más similar a la de otros estudios de práctica clínica, que suele ser alrededor de 38 años (13–15,24,25), lo mismo que la duración de la enfermedad que suele rondar los 11 años, como en el estudio realizado en Dinamarca (21).

El alto porcentaje de mujeres (71.9%) contrasta con los ensayos fase II y III (64-65%), pero no con otros estudios de vida real (74.79 y 82%) (22–25).

El principal motivo para iniciar alemtuzumab fue el fallo terapéutico en 78.1% de pacientes, y la media de fármacos previos utilizados fue de 2.1, siendo natalizumab y fingolimod los más frecuentes. Sin embargo, la eficacia del fármaco en la esclerosis múltiple se basa en tres ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados utilizando como control activo interferon beta 1a (13–15).

El estudio de fase III CAMMS324 (28) incluyó a pacientes previamente tratados con interferón beta o acetato de glatirámero que no habían presentado respuesta adecuada. Para poner en contexto el efecto de alemtuzumab en nuestro estudio hay que señalar que tanto interferón beta como acetato de glatirámero han demostrado una eficacia relevante frente a placebo en la reducción de brotes y en la progresión de la discapacidad y son considerados fármacos de primera línea, mientras que los más utilizados antes de iniciar alemtuzumab en nuestro estudio son considerados de segunda línea, con mayor eficacia, pero un aumento del riesgo de efectos adversos (8).

Por otro lado, en comparación con los ensayos clínicos CAMMS 223 y CAMMS 323 (13,14) en los que todos los pacientes incluidos fueron naïve, en nuestra cohorte solo 3 pacientes (9.4%) comenzaron alemtuzumab como primera línea de tratamiento, lo cual es similar a lo publicado en el estudio nacional de Dinamarca (21).

Casi un 10 % de pacientes comenzaron alemtuzumab como alternativa a natalizumab por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este hecho no está considerado en los ensayos clínicos, pero realmente es una alternativa habitual en práctica clínica real.

Cinco (15.6%) pacientes recibieron un tercer curso de alemtuzumab, entre 36-48 meses después de la primera infusión. Este dato es similar a lo publicado en el estudio danés, pero superior a los mencionados en otros estudios de práctica clínica que tienen menos tiempo de seguimiento dónde suelen retratarse solo un 8% de los pacientes (22,24). Por su parte, hasta un 42% de pacientes recibieron más de 2 cursos de tratamiento en los estudios de extensión a 5 años de los ensayos clínicos (26,27,29) e incluso se alcanzó un 65% retratados en el periodo de extensión a 12 años del ensayo de fase II (30,31). En este sentido se ha encontrado que haber sufrido más de 1 brote en el año previo a la administración de alemtuzumab duplica el riesgo de necesitar cursos adicionales de tratamiento (32).

## 5.2. Efectividad

*A. Efectividad de alemtuzumab en la reducción de la frecuencia de brotes anuales*

Como se comentó previamente alemtuzumab demostró una disminución de la media de brotes anuales a 0.23 (±0.58) ($p<0.05$), 0.33 (±0.93) ($p<0.05$), 0.18 (±0.39) ($p<0.05$), 0.20 (±0.56) ($p<0.05$), después del primer, segundo, tercer y cuarto año de tratamiento. Estos resultados son similares a los publicados en los ensayos de fase II, CAMMS 223, y fase III CARE-MS I y CARE-MS II que también demostraron una disminución de la tasa de recaídas anual, del 74% en el de fase II, y a 0.18 y 0.26 tras 2 años de seguimiento en el CARE-MS I y CARE-MS II respectivamente (13–15). Hay que destacar que la mayoría de nuestros pacientes habían utilizado fármacos de segunda línea antes de utilizar alemtuzumab, pero en los ensayos se habían utilizado los fármacos plataforma e incluso en muchos pacientes fueron naïve, con lo

cual nuestros resultados son todavía mejores. Además, nuestro estudio tiene 4 años de seguimiento, frente a 2 años de los ensayos clínicos.

En la comparativa con el registro realizado en Dinamarca, la tasa de recaídas anuales después de la administración de alemtuzumab fue de 0.34, muy similar a la encontrada en nuestro estudio, pero cabe destacar que nuestra tasa de brotes previa a la administración de alemtuzumab era mayor: 1.25 frente a los 0.80 del estudio danés (21). Con lo cual en nuestros pacientes alemtuzumab fue todavía más eficaz.

Por otro lado, un estudio italiano que siguió a 90 pacientes durante 27 meses (22) aunque no analizó la tasa de brotes anual, demostró la eficacia con el número total de recaídas sufridos por sus pacientes. De este modo, el número de brotes totales disminuyó de 32 a 18 tras el primer año de alemtuzumab, a 12 tras el segundo y a 2 tras el tercero. Ese mayor número de brotes entre el primer y segundo curso contrasta con nuestro estudio donde no se observó una mayor tasa de recaídas en el mismo periodo. Sin embargo, esto no parece estar relacionado con la ineficacia del fármaco, puesto que el tratamiento completo lo conforman 2 cursos completos de alemtuzumab.

En otro estudio de práctica clínica realizado en Eslovenia y Croacia 2018 (33), que al igual que en el nuestro participaron dos centros, incluyeron 71 pacientes tratados con alemtuzumab y la tasa de recaídas anual fue de 0.18 (±0.39), 0.19 (±0.44) y 0.30 (±0.46) tras el primer, segundo y tercer año, de forma similar a los encontrado en nuestro trabajo. Asimismo, otros dos estudios abiertos, uno americano y otro italiano (24,34), también observaron una reducción muy importante de la media anual de recaídas de hasta el 96%, con una tasa de recaídas anual de 0.12, 0.11, 0.10 y 0.00 durante el primer, segundo, tercer y cuarto año en el caso del estudio realizado en Estados Unidos. Cabe destacar que en el estudio español del Hospital de Cabueñes, Gijón, que incluyó a 23 pacientes, no hubo recaídas durante los primeros 6 meses, pero el primer paciente que sufrió una recaída fue a los 8 meses del primer ciclo, y posteriormente en 3 pacientes (13%) tras el segundo ciclo de alemtuzumab (25).

Para finalizar, en los estudios de extensión de los ensayos CARE-MS I y CARE-MS II de 5 años de seguimiento, se demostró también un descenso importante de la tasa de recaídas anual: 0.15 y 0.18 respectivamente. Lo mismo ocurrió tras 13 años de seguimiento en el estudio TOPAZ donde consiguieron una media de brotes anuales de 0.16 (IC95% 0.15-0.19) (31,35).

De esta forma queda demostrada la eficacia de Alemtuzumab medida en número de brotes anuales en práctica clínica real en pacientes con esclerosis múltiple.

B. *Describir la efectividad de Alemtuzumab medida en estado de la discapacidad (según la escala EDSS: Expanded Disability Status Scale).*

El estado de la discapacidad medida por la escala EDSS mejoró durante el primer año 2.6 (± 1.5) ($p<0.05$), y segundo año 2.5 (± 1.5) ($p<0.05$), y se mantuvo estable durante el tercer 2.6 (± 1.4) ($p>0.05$), y el cuarto año 2.6 (± 1.4) ($p>0.05$) (figura 2).

Destacar que la media de la EDSS al inicio fue 3.34 ± 1.59, muy superior a la de los ensayos clínicos CAMMS223 y CARE-MS I que incluyeron a pacientes naïve con una EDSS basal media de 2 (13,14). De este modo nuestros resultados mejoran la reducción de la discapacidad encontrada en la EDSS en el estudio CAMMS223, y se ratifica con los datos en el seguimiento de los pacientes a 5 años (36). Del mismo modo, se encuentra mejoría de la EDSS tras 2 años de seguimiento en los pacientes tratados con alemtuzumab en el ensayo fase III, CARE-MS II, en los que previamente habían sido tratados con interferón beta 1-b (15), así como en la fase de seguimiento a 5 años, donde hasta el 60% de pacientes se mantienen con EDSS estable y un 25% de pacientes mejoran (26,27).

Otros estudios abiertos, confirman la mejoría o estabilidad de la discapacidad de forma similar a nuestro estudio, tras meses o incluso años de seguimiento (31,34). Por ejemplo, en los estudios a 7 años encuentran que la discapacidad se mantiene estable o mejora hasta en un 60% de pacientes tratados, y en 11 años hasta un 47% de pacientes mantienen estable la EDSS (21,22,25,32–34,37–39).

C. *Efectividad de Alemtuzumab en medidas de actividad de resonancia magnética craneal.*

En cuanto a los datos de las pruebas de neuroimagen, únicamente 5 pacientes (17.2%) tuvieron lesiones nuevas en secuencias T2, con una media de 2 lesiones (1-4) y solo 2 pacientes (6.9%) tuvieron lesiones captantes de gadolinio durante el primero año. En el segundo año, 7 pacientes (26.9%) tuvieron 1 lesión nueva, y ningún paciente tuvo lesiones captantes de gadolinio. En el tercer año 3 pacientes (15.78%) tuvieron lesiones nuevas, con entre 1 y 6 lesiones nuevas, y únicamente 1 paciente tuvo lesiones captantes de gadolinio. En el cuarto año 3 pacientes (17.6%) tuvieron lesiones nuevas, con entre 1 y 3 lesiones, y ningún paciente tuvo lesiones captantes de gadolinio como ya se apuntó previamente.

Estos resultados mejoran a los encontrados en los ensayos de fase III de dos años de seguimiento, en cuanto a la frecuencia de nuevas lesiones en T2 y al número de lesiones captantes de gadolinio. Así, en estos ensayos tras 2 años de seguimiento un 48% de los pacientes tuvieron nuevas lesiones hiperintensas en T2 y 7.1% lesiones captantes de gadolinio en el caso de CARE-MS I (14) y 46% y 9.3% respectivamente en el CARE-MS II (15). Estas diferencias a nuestro favor pueden deberse a que nuestro estudio es de práctica clínica habitual por lo que

no todos los pacientes tienen en el seguimiento pruebas radiológicas protocolizadas. Además, estas se realizan a criterio del médico que los sigue en la consulta.

Se han demostrado resultados beneficiosos en cuanto a las pruebas de neuroimagen que se mantienen en los estudios de extensión de los ensayos durante 7 años con la mayoría de los pacientes libres de actividad radiológica (40,41) alcanzando un porcentaje de pacientes libres de actividad en RM craneal de hasta un 69% en el seguimiento de los pacientes del estudio CARE-MSI y un 68% en el CARE-MS II (32). Incluso tras 11 años de seguimiento se obtuvo un 29% de pacientes libres de actividad en RM (31).

Resultados similares a los ensayos clínicos se encontraron en otros estudios abiertos, como en uno italiano (22) donde, tras el primer curso de alemtuzumab, el 47.9% de pacientes tuvieron nuevas lesiones en T2 o captantes de Gadolinio. O el estudio multicéntrico esloveno y croata (33), donde observaron que un 42.4% de los pacientes seguidos sufrieron nuevas lesiones en T2 y 8.6% nuevas lesiones captantes de Gadolinio tras el primer año, 28.3% y 8.9% tras el segundo año y finalmente, 41.4% y 17.9% tras el tercer año. Estos resultados van en la línea de otros estudios de práctica clínica con periodos de seguimiento entre 2 y 3 años donde únicamente el 21% de los pacientes tuvieron nuevas lesiones en T2 o captantes de Gadolinio (24,34).

### 5.3. Cálculo de los pacientes en NEDA (No evidence disease activity) cada año de tratamiento con alemtuzumab

En cuanto a los diferentes parámetros del concepto NEDA, durante el primer año de tratamiento con alemtuzumab 26 (86%) pacientes no sufrieron brotes, 29 (93%) se mantuvieron estables o incluso mejoraron de la discapacidad según la escala EDSS y 24 (83%) de pacientes no tuvieron lesiones nuevas o captantes de gadolinio en la RM craneal. Tras el segundo año de tratamiento, 20 (83.3%) pacientes no padecieron brotes, 16 (89%) mantuvieron estable o incluso mejoraron en la escala EDSS, y 12 (75%) tuvieron una RM craneal no activa. En el tercer año 15 (84.2%) pacientes no tuvieron brotes, 14 (89%) pacientes no empeoraron la discapacidad, y 9 (75%) no tuvieron actividad en la RM craneal. Al final del cuarto año de seguimiento, 14 (82.3%) pacientes se mantuvieron sin brotes, en 10 (77%) la EDSS se mantuvo estable o mejor, y en 8 pacientes (72.7%) la RM craneal no demostró actividad.

En la comparativa pormenorizada de los diferentes aspectos del concepto NEDA, encontramos que nuestros resultados mejoran ligeramente los encontrados en los ensayos clínicos fase II y fase III. De este modo, alcanzan un 77 % de pacientes sin brotes tanto en el estudio CAMMSS223 a 3 años, como en el CARE-MS I a los 2 años de seguimiento, pero todos estos pacientes fueron naïve. Mientras, en nuestro estudio, casi todos los pacientes habían sido previamente tratados con fármacos de alta eficacia, y el porcentaje de pacientes sin brotes al final de cada año superó siempre el 80%, frente al 65.4% de pacientes sin brotes a 2 años del

estudio CARE-MS II en pacientes previamente tratados con interferón beta 1b (13–15). En cuanto a los estudios de seguimiento de los ensayos clínicos CARE-MSI y CARE-MSII a 5 años se encontró que el porcentaje de pacientes sin brotes alcanzaba el 88% y 85% respectivamente (26,27). A su vez, en el estudio TOPAZ (35), que aumentó el seguimiento hasta 9 años, hasta el 50% de pacientes permaneció libre de brotes.

Analizando otros estudios de práctica clínica vemos que el porcentaje de pacientes sin brotes alcanza el 74% durante el primer año y el 75% durante el segundo en el registro danés (21), y que estos resultados son superponibles a los de dos estudios italianos (22,24). Datos ligeramente superiores encontramos en un estudio multicéntrico que siguió durante 1 año a pacientes que habían recibido fingolimod como único tratamiento previo (23), donde hasta el 86% estuvo libre de brotes, y en un estudio a 36 meses realizado en Italia, donde este porcentaje se elevó hasta el 90%. Ambas cifras son similares a las observadas en nuestros pacientes (39).

Por otro lado, en cuanto a la estabilidad de la discapacidad medida por la escala EDSS, nuestros resultados son parecidos, aunque mejoran ligeramente a los encontrados en los ensayos clínicos y en sus fases de extensión a 5 y 9 años, donde se mantuvo estable entre un 72 y un 82% de pacientes (26,27,35). Asimismo, en el registro realizado en Dinamarca, tras dos años de seguimiento el 81% se mantuvieron estables o experimentaron mejoría de la discapacidad medida por la escala EDSS (21). De igual manera, otros estudios de práctica clínica con hasta 3 años de seguimiento confirman esta posibilidad tras iniciar tratamiento con alemtuzumab, donde más de un 80% de pacientes mantuvieron estable la EDSS (22–24,34,39).

El último parámetro NEDA valorado fue la estabilidad de las pruebas de neuroimagen teniendo en cuenta la aparición de lesiones nuevas en secuencias T2 o captación de gadolinio. Encontramos resultados similares a los obtenidos en nuestros pacientes en los estudios de extensión a 5 años de los ensayos clínicos CARE-MS I (70%) y CARE-MS II (68%), o a 9 años del estudio TOPAZ (70%), aunque nuestros pacientes habían sido tratados con fármacos de segunda línea previamente, frente a los pacientes naïve de CARE-MS I o interferón beta 1b de CARE-MSII (26,27,35). Del mismo modo, en otros registros abiertos con un periodo seguimiento de entre 2 y 3 años más del 79% de los pacientes se mantuvieron sin actividad en la RM craneal (34,39). Merece la pena señalar además que nuestros resultados mejoran a un registro italiano de 90 pacientes (22) donde casi la mitad de sus pacientes había tenido nuevas lesiones en T2 o captación de contraste entre el primer y segundo ciclo de alemtuzumab, si bien es cierto que en este estudio casi todos los pacientes tenían una enfermedad muy activa y habían sido tratados previamente con natalizumab. Por otro lado, en otro estudio realizado en Italia (24) se alcanzó un 67%, 65% y 62.5% de pacientes con RM craneal no activa tras el primer, segundo y tercer año, pero el porcentaje de pacientes con lesiones captantes de gadolinio previas al comienzo con alemtuzumab en el estudio italiano (72.5%) era muy superior al nuestro (46.9%).

### 5.4. Tolerabilidad, seguridad y riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos

*A. Reacciones de perfusión.*

Ya se ha señalado que las reacciones de perfusión aparecieron en el 78.81%, 53.84% y 16.6% de los pacientes durante la primera, segunda o tercera perfusión de alemtuzumab, respectivamente. El eritema, el rash, la fiebre o el prurito fueron las más frecuentes en cada administración, todas de carácter leve o moderado.

Las reacciones de perfusión se consideran el tipo de efecto adverso más frecuente con la utilización de alemtuzumab (42). Es por ello por lo que está indicada la administración de paracetamol, corticoides y antihistamínicos durante los días que dura el tratamiento para intentar evitar su aparición. Además, los médicos que administran alemtuzumab deben estar alerta ante la posibilidad de que ocurran (12). Así, todos nuestros pacientes han firmado el consentimiento informado para la utilización del fármaco y son conscientes de este riesgo.

La Agencia Europea del Medicamento observó que las reacciones de perfusión ocurrían preferentemente tras el primer curso de alemtuzumab, disminuyendo en las administraciones posteriores (12). También señala que las reacciones anafilácticas por este anticuerpo monoclonal son raras. Ambas cuestiones fueron confirmadas en nuestro estudio.

En lo que a la comparación con nuestros pacientes se refiere, las reacciones de perfusión fueron más frecuentes en los ensayos clínicos de fase III, CARE-MS I y II, donde alcanzaron hasta un 90.1% de los casos (16). Esta diferencia podemos relacionarla con la monitorización más estricta que se realiza en los ensayos clínicos frente a los estudios abiertos de práctica clínica habitual. Las más comunes de los ensayos fueron rash, fiebre, náuseas y eritema, que coinciden con las que nosotros describimos, y de igual forma estas fueron de intensidad leve o moderada. Cuando se producen las reacciones de perfusión se recomienda reducir la velocidad de administración y administrar dosis adicionales de paracetamol, esteroides o antihistamínicos, tal y como hemos realizado con nuestros enfermos (39).

En otros estudios abiertos de práctica clínica ocurren el mismo tipo de reacciones de perfusión con frecuencias de aparición variable, siendo generalmente de intensidad leve-moderada, aunque es de resaltar que en algún trabajo estas se produjeron hasta en el 74-95% de los pacientes, sobre todo durante su primera administración (22,24,25,34). Sin embargo, en el estudio abierto realizado en Dinamarca encuentran únicamente un 32% de reacciones de perfusión, siendo la mayoría de tipo cutáneo (19%), y un 12% de pacientes con cefalea (21).

En cuanto a las reacciones de perfusión de intensidad grave, únicamente 1 paciente (3.1%) sufrió una reacción eritematosa diseminada, que motivó la prolongación de los días de ingreso hospitalario y la supresión del fármaco. Tuvo lugar durante la primera perfusión. En los ensayos

CARE-MS se han descrito reacciones de perfusión graves hasta en un 3.1% de pacientes. Estas pueden incluir alteraciones cardíacas (dolor torácico, hipotensión, taquicardia, fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio) (16,21). Destaca en un registro realizado en Italia un caso grave de rash y prurito que requirió repetidas dosis de corticoides y antihistamínicos, similar a nuestra paciente (39). Para concluir, en un trabajo americano dos casos precisaron de hospitalización debido a un síndrome de liberación de citocinas (34).

*B. Efectos adversos*

Las infecciones fueron los efectos adversos más comunes en nuestro estudio, sobre todo del tracto urinario o infecciones herpéticas, habitualmente sin complicaciones asociadas. En el estudio fase II y en los CARE-MS, la mayoría de las infecciones reportadas fueron de intensidad leve o moderada, sufriéndolas el 67-77% de pacientes que, aunque es una frecuencia muy superior a la encontrada en nuestro estudio, se observó una reducción de estas con el paso del tiempo (31). Se comprobó que el riesgo de infecciones graves por año fue muy bajo (<2% en CARE-MS I y <3% en CARE-MS II) (43,44) y que los tipos de presentación más frecuente fueron: infecciones de tracto respiratorio superior, infecciones de orina e infecciones por herpes simple y herpes zóster (37,38). Por otro lado, en el estudio español realizado en el Hospital de Cabueñes, la infección urinaria fue el único tipo de infección de entre todos los pacientes que padecieron alguna (25). En otros estudios de práctica clínica la incidencia de infecciones fue similar a la encontrada en nuestros pacientes (21,24,34). En cuanto a la infección por virus de herpes zóster no podemos olvidar que según la ficha técnica de alemtuzumab se recomienda tratamiento preventivo con aciclovir durante al mes 1 mes tras su administración para reducir el riesgo de su aparición (12). Tenemos que destacar, además, que en nuestro estudio no hemos tenido casos de meningitis por listeria, a pesar de que es uno de los efectos adversos más graves descritos en el ensayo de fase II (43).

Por otro lado, se ha demostrado que las alteraciones autoinmunes son otros de los efectos adversos que pueden aparecer en el seguimiento los pacientes a tratamiento con alemtuzumab, siendo las más frecuentes las tiroideas (14,15,24). Este tipo de alteraciones alcanzan habitualmente su pico de incidencia a los 24-36 meses tras el inicio del fármaco, lo que coincide con nuestros datos donde a partir del tercer año fue la tiroiditis el efecto adverso más común (26,27). Así, en los diferentes registros publicados la incidencia de alteraciones inmunitarias tiroideas es de entre 11-33% en un periodo de seguimiento entre 2 y 5 años (21,22,25,34,39,45). Sin embargo, en el estudio de extensión TOPAZ, con un periodo de seguimiento de hasta 9 años, muestra que las alteraciones del tiroides alcanzan hasta el 46,3% de pacientes, con un 6.4% de casos graves (35). En estudios de práctica clínica y metaanálisis, se ha visto que la mayoría de las alteraciones se relacionan con la enfermedad de Graves (71,6%), con fluctuaciones en su curso clínico (transicionando desde hipotiroidismo a hipertiroidismo o viceversa) en hasta un 16.4% de pacientes (45). En este sentido, no debemos olvidar que se recomienda monitorizar el funcionamiento del tiroides cada 3 meses durante hasta 5 años tras finalizar el tratamiento (12,46). Llama la atención además que las alteraciones tiroideas

autoinmunes no se han visto en pacientes tratados con alemtuzumab por leucemia linfática crónica B, por lo que se considera un fenómeno asociado a la esclerosis múltiple (47).

Ninguno de nuestros pacientes ha sufrido otro tipo de eventos adversos de tipo inmunitario como sí han sido reportados en los CARE-MS (14,15) y en otros registros nacionales. Por lo tanto, no hemos tenido casos ni de trombocitopenia inmunitaria, registrada hasta en el 3% de los casos en otros estudios de práctica clínica habitual (13,22,35,39,48), ni de anemia hemolítica autoinmune, que aparece hasta en el 5.7% de los pacientes de la cohorte italiana (39), ni de nefropatía autoinmune con una frecuencia de aparición muy inferior. Aunque el mecanismo de estas alteraciones autoinmunes todavía se desconoce, se cree que puede ocurrir como resultado de la proliferación de células T subsiguiente a la depleción que ocurre tras tratamiento con alemtuzumab (49). Se ha detectado además que niveles elevados de IL-21 se asocian al desarrollo de patología autoinmune post-alemtuzumab (50).

En cuanto al riesgo de enfermedades neoplásicas por alemtuzumab solo se ha detectado un caso de cáncer de próstata en nuestros pacientes. Conviene resaltar que, aunque se han descrito la aparición de diversos tipos de cáncer en los ensayos clínicos, no se han encontrado diferencias entre los grupos tratados y no tratados con alemtuzumab (14,15). De esta forma, del total de 1486 pacientes tratados con alemtuzumab en el desarrollo clínico del fármaco solo el 2% desarrolló una enfermedad neoplásica, siendo la más frecuente el cáncer de tiroides en únicamente 6 pacientes (51,52).

Finalmente, otros efectos adversos raros pero graves fueron reportados durante el periodo de farmacovigilancia y motivaron la reevaluación de la comercialización de alemtuzumab en 2019, en especial de tipo cardiovascular, enfermedades autoinmunes o daño hepático en relación con la infusión del fármaco, queremos destacar que ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio los ha sufrido. Se han relacionado con el aumento de citoquinas posterior a la infusión de alemtuzumab. Aunque en nuestros resultados una paciente tuvo elevación de transaminasas transitoria durante la primera perfusión de alemtuzumab, esto ha sido puesto en relación con que también estaba con tratamiento antibiótico por una infección de orina y con paracetamol para la fiebre, y no con una reacción al tratamiento de tipo autoinmune. En una revisión sistemática sobre el daño hepático ocurrido en los pacientes con alemtuzumab (con 95 casos) no se encontró suficiente evidencia para su asociación causal (42,53–57). Por último, sobre los casos de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda observados en nuestro trabajo, consideramos que más que relacionados con el fármaco, se podrían asociar al riesgo de trombosis asociado a la inmovilidad ya que fueron pacientes con un grado de discapacidad elevado.

En conclusión, Alemtuzumab presenta un buen perfil de seguridad, con un efectivo protocolo de detección y tratamiento de sus efectos adversos.

*C. Riesgo de inmunosupresión mediante el recuento de linfocitos*

Para la evaluación del riesgo de inmunosupresión se tuvo en consideración el recuento de linfocitos tras el primer mes de cada ciclo de tratamiento y posteriormente cada 3 meses durante todo el seguimiento. Se detallaron previamente las variaciones en el recuento de linfocitos a lo largo de los 42 meses de seguimiento. Únicamente aparecieron linfopenias graves en 8 pacientes (25%) durante el primer mes tras el primer ciclo de tratamiento, en 4 (15.3%) tras el primer mes del segundo ciclo de tratamiento, y únicamente en 1 (5.2%) tras el primer mes del tercer ciclo de tratamiento. Ninguno padeció linfopenia grado 4 el resto de los meses de seguimiento.

En la comparativa con los resultados de los ensayos clínicos CARE-MS I y II vemos que nuestros resultados son superponibles puesto que estos encuentran que en el 95.3% se produce un descenso rápido e importante del recuento de linfocitos T CD4 tras el primer mes de tratamiento y de 85.4% y 83.7% de los linfocitos TCD8 respectivamente (58). Además, se ha visto que un año después del tratamiento entre el 46-70% de pacientes continúan con valores de linfocitos disminuidos, y que la reconstitución de estos tuvo lugar alrededor el mes 35, entendiendo esta como unos valores de linfocitos superiores a 400 /μL (59).

Por su parte, en el estudio realizado en Estados Unidos se observó un descenso brusco de la cifra de linfocitos en el primer mes tras el tratamiento, permaneciendo disminuidos los niveles a lo largo del primer año en el 50-75% de los pacientes. Evaluaron además el recuento de monocitos, detectando un descenso de estos tras el primer mes de tratamiento, aunque con una rápida recuperación de estas cifras alrededor del tercer mes (34).

## 5.5. Persistencia

Los resultados de persistencia de alemtuzumab en nuestro trabajo van en línea con los publicados en los estudios de seguimiento de los ensayos clínicos, donde entre un 70-76% de pacientes continúan con el medicamento tras 9 años de seguimiento en el estudio TOPAZ. Además, durante los años 3 a 9, el 56% de los pacientes del estudio CARE-MSI y el 43% de pacientes de CARE-MSII no recibieron pautas adicionales de alemtuzumab ni precisaron cambio de tratamiento (35). Asimismo, cuando evaluamos los datos del estudio de extensión a 6 años, observamos una tasa de retención de 80-88% en los pacientes procedentes de CARE-MS I y 72-81% en los de CARE-MS II, según si han tenido o no actividad clínica precoz tras el tratamiento con alemtuzumab (32).

En cuanto a los estudios abiertos, en Italia (22), tras incluir a 90 pacientes con un seguimiento de 27 meses, solo 2 (2.2%) tuvieron que abandonar el tratamiento con alemtuzumab, ambos por actividad clínica y radiológica. En uno de los pacientes se evaluó la posibilidad de realizar trasplante autólogo de células hematopoyéticas y en el otro se cambió a ocrelizumab. En el estudio multicéntrico esloveno-croata (33), únicamente 2 (2.82%) tuvieron que abandonar el

tratamiento con alemtuzumab debido a actividad clínica o radiológica. En otro trabajo realizado también en Italia, con 35 pacientes seguidos durante 3 años, únicamente el 14.2% abandonaron el tratamiento a causa de efectos adversos (39). Finalmente, en el estudio realizado en España por Rodríguez de Castro et al (25), tras incluir a 23 pacientes, no pudieron completar el tratamiento 3 individuos (2.5%) tras el diagnóstico de patología oncológica en 2 de ellos y otro por hipotiroidismo.

En resumen, tanto en los ensayos clínicos como en los trabajos de práctica clínica habitual, las tasas de retención de alemtuzumab son elevadas, siendo las principales razones por las que se abandona el tratamiento con la aparición de efectos adversos o la reactivación clínica de la enfermedad.

# 6. CONCLUSIONES

1. Alemtuzumab ha demostrado efectividad en la reducción del número de brotes anuales en práctica clínica real en pacientes con EM.
2. Alemtuzumab ha demostrado efectividad en la mejoría durante el primer y segundo año y estabilización durante el tercer y cuarto año de seguimiento del estado de discapacidad según la escala EDSS en práctica clínica real en pacientes con EM.
3. Alemtuzumab ha demostrado efectividad en las medidas de actividad de resonancia magnética craneal en práctica clínica real de pacientes con EM con reducción en el número de lesiones nuevas en secuencias T2 y reducción en el número de lesiones captantes de gadolinio.
4. Alemtuzumab ha demostrado controlar los diferentes parámetros del concepto NEDA cada año en práctica clínica real en pacientes con EM.
5. Alemtuzumab presenta un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, pero con riesgo de inmunosupresión mantenido, aunque controlable con un efectivo protocolo de detección y tratamiento de sus efectos adversos, necesitando medidas de prevención de infecciones.
6. Alemtuzumab presenta una elevada tasa de persistencia tras cuatro años de seguimiento ya que la mayoría de los pacientes continúan con el tratamiento.

## 7. REFERENCIAS


1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet.2008;372(9648):1502-17.
2. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122: 231-66.
3. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell–mediated autoimmune disease. Arch Neurol. 2004;61(10):1613.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40.
5. Ebers GC. McAlpine's Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 1991;48(12):1214.
6. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 1996;46(4):907-11.
7. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 2014;83(3):278-86.
8. Llaneza MÁ, Meca JE, González M, Oreja-Guevara C. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. SEN. 2023.
9. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. Eur J Neurol. 2006;13(1):61-71.
10. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: Recommendations from european multiple sclerosis experts. CNS Drugs. 2017;31(1):33-50.
11. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. Brain Pathol. 2007;17(2):210-8.
12. European Medicines Agency. Lemtrada: EPAR - Product information. [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency. 2013 [actualizado 2024, citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_en.pdf.
13. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;359(17):1786-801.
14. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, 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(9856):1819-28.
15. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380(9856):1829-39.
16. Caon C, Namey M, Meyer C, Mayer L, Oyuela P, Margolin DH, et al. Prevention and Management of Infusion-Associated Reactions in the Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis (CARE-MS) Program. Int J MS Care. 2015;17(4):191-8.
17. Yiannopoulou KG, Papadimitriou D, Anastasiou AI, Siakantaris M. Neutropenia with fatal outcome in a multiple sclerosis patient 23 days after alemtuzumab infusion. Mult Scler Relat Disord. 2018;23:15-6.

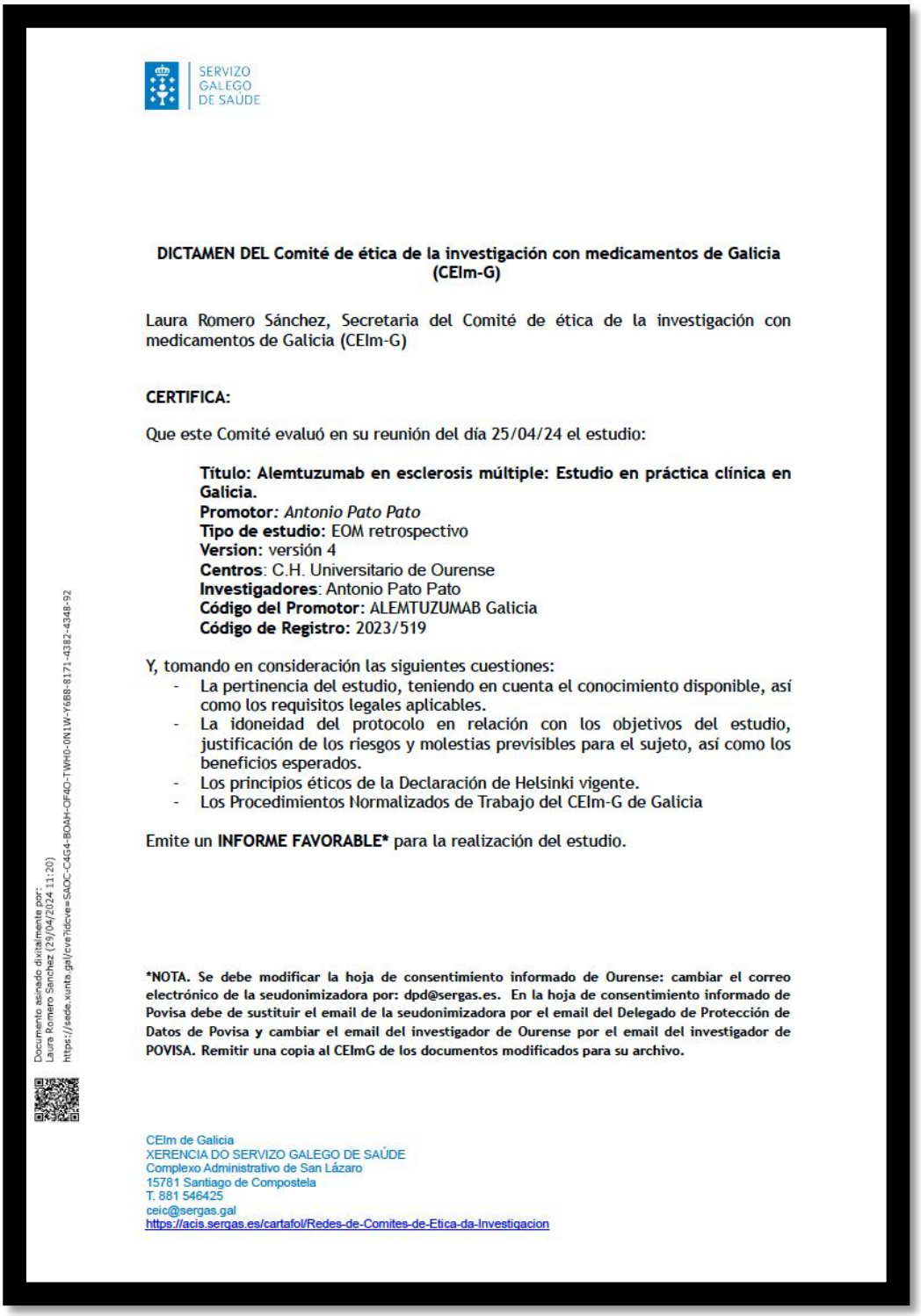
18. Metz I, Rieckmann P, Kallmann BA, Brück W. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy eight months after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. Acta Neuropathol Commun. 2016;4(1):81.
19. FDA Drug Safety Podcast. FDA warns about rare but serious risks of stroke and blood vessel wall tears with multiple sclerosis drug Lemtrada (alemtuzumab). [Internet] U.S. Food and Drug Administration. 2022. [actualizado 2022, citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-warns-about-rare-serious-risks-stroke-and-blood-vessel-wall-tears-multiple-sclerosis-drug#:~:text=On%20November%2029%2C%202018%20FDA,permanent%20disability%20and%20even%20death.
20. U.S. Food and Drug Administration. LEMTRADA® (alemtuzumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2001. [Internet] U.S. Food and Drug Administration. 2001 [actualizado 2017, citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf
21. Theodorsdottir A, Debrabant B, Magyari M, Kant M, Rasmussen P V, Malmberg CF, et al. Alemtuzumab treatment in Denmark: A national study based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. Mult Scler. 2021;27(14):2254-66.
22. Frau J, Coghe G, Lorefice L, Fenu G, Musu L, Cocco E. Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2019;266(6):1405-11.
23. Frau J, Saccà F, Signori A, Baroncini D, Fenu G, Annovazzi P, et al. Outcomes after fingolimod to alemtuzumab treatment shift in relapsing–remitting MS patients: a multicentre cohort study. J Neurol. 2019;266(10):2440-6.
24. Prosperini L, Annovazzi P, Boffa L, Buscarinu MC, Gallo A, Matta M, et al. No evidence of disease activity (NEDA-3) and disability improvement after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: a 36-month real-world study. J Neurol. 2018;265(12):2851-60.
25. Rodríguez de Castro B, Pampín Sánchez R, Tembrás Martinez S, Ayastuy Ruiz A, Martínez-Múgica Barbosa C. Alemtuzumab for relapsing multiple sclerosis in clinical practice: A four-year retrospective one-center study. Int J Risk Saf Med. 2020;31(4):259-65.
26. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology. 2017;89(11):1107-16.
27. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology. 2017;89(11):1117-26.
28. Antigüedad AR, Avendaño Solá C, Casanova Estruch B, Coret Ferrer F, García Merino JA, Fernández Fernández Ó, et al. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2015. [actualizado 2015, citado 2 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf
29. Comi G, Alroughani R, Boster AL, Bass AD, Berkovich R, Fernández Ó, et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. Mult Scler. 2020;26(14):1866-76.

30. Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández Ó, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. J Neurol. 2020;267(11):3343-53.
31. Coles AJ, Achiron A, Traboulsee A, Singer BA, Pozzilli C, Oreja-Guevara C, et al. Safety and efficacy with alemtuzumab over 13 years in relapsing-remitting multiple sclerosis: final results from the open-label TOPAZ study. Ther Adv Neurol Disord. 2023;16.
32. Van Wijmeersch B, Singer BA, Boster A, Broadley S, Fernández Ó, Freedman MS, et al. Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing–remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies. Mult Scler. 2020;26(13):1719-28.
33. Brecl Jakob G, Barun B, Gomezelj S, Gabelić T, Šega Jazbec S, Adamec I, et al. Effectiveness and safety of alemtuzumab in the treatment of active relapsing–remitting multiple sclerosis: a multicenter, observational study. Neurol Sci. 2021;42(11):4591-7.
34. Herman JA, Khalighinejad F, York K, Radu I, Berrios Morales I, Ionete C, et al. A real-world cohort analysis of alemtuzumab outcomes in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2021;47:102619.
35. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: Post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. CNS Drugs. 2020;34(9):973-88.
36. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. Neurology. 2012;78(14):1069-78.
37. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(2):208-15.
38. Willis M, Harding K, Pickersgill T, Wardle M, Pearson O, Scolding N, et al. Alemtuzumab for multiple sclerosis: Long term follow-up in a multi-centre cohort. Mult Scler. 2016;22(9):1215-23.
39. di Ioia M, Di Stefano V, Farina D, Di Tommaso V, Travaglini D, Pietrolongo E, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis in real-world clinical practice: A report from a single Italian center. Mult Scler Relat Disord. 2020;38:101504.
40. Pelletier D, Traboulsee A, Barnett M, Comi G, Sèze J, Rovira A, et al. Active RRMS patients treated with alemtuzumab experience durable reductions in MRI disease activity and slowing of brain volume loss: 7-year follow-up of CARE-MS II patients (TOPAZ Study). Neurology. 2018;90(15):6367.
41. Traboulsee A, Arnold DL, Barnett M, Comi G, LaGanke C, Rovira A, et al. Durable reduction in MRI disease activity and slowing of brain volume loss in alemtuzumab-treated patients with active RRMS: 7-year follow-up of CARE-MS I patients (TOPAZ Study). Neurology. 2018;90(15):6375.
42. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Drugs. 2021;81(1):157-68.
43. Wray S, Havrdova E, Snydman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. Mult Scler. 2019;25(12):1605-17.

44. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. Ther Adv Neurol Disord. 2017;10(10):343-59.
45. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannavò S, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2020;43(2):219-29.
46. Muller I, Willis M, Healy S, Nasser T, Loveless S, Butterworth S, et al. Longitudinal characterization of autoantibodies to the Thyrotropin Receptor (TRAb) during alemtuzumab therapy: Evidence that TRAb may precede thyroid dysfunction by many years. Thyroid. 2018;28(12):1682-93.
47. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, Zavalishin I, Valente W, Oyuela P, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):80-9.
48. Cuker A, Bass AD, Nadj C, Agius MA, Steingo B, Selmaj KW, et al. Immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated MS patients: Incidence, detection, and management. Mult Scler. 2020;26(1):48-56.
49. Jones JL, Thompson SAJ, Loh P, Davies JL, Tuohy OC, Curry AJ, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(50):20200-5.
50. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). J Clin Invest. 2009;119(7):2052-61.
51. Miller T, Habek M, Coles A, Selmaj K, Margolin D, Palmer J. Analysis of data from RRMS alemtuzumab-treated patients in the clinical program to evaluate incidence rates of malignancy. ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2014. P868.
52. Lecumberri Santamaria B, Arnold D, Cohen J, Coles A, Fox E, Hartung HP, et al. Detection of Thyroid Malignancies in Alemtuzumab-Treated Patients in the Multiple Sclerosis Clinical Development Program. ECTRIMS. 2015.
53. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Lemtrada assessment report: procedure under article 20 of regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. [Internet]. European Medicines Agency. 2019. [actualizado 2019, citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-assessment-report-provisional-measures_en.pdf
54. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, Boster A, Sanossian N, Kaplan J. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. Lancet Neurol. 2019;18(4):329-31.
55. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. BMC Res Notes. 2019;12(1):497.
56. Durand-Dubief F, Marignier R, Berthezene Y, Cottin J, Nighoghossian N, Vukusic S. Spontaneous multiple cervical artery dissections after alemtuzumab. Mult Scler. 2020;26(3):381-3.
57. Ahrabian D, Neill L, Bell R, Leary SM. Acute cardiotoxicity associated with alemtuzumab infusion for multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26(6):735-7.
58. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Giovannoni G, Schmierer K. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. JAMA Neurol. 2017;74(8):961-9.

59. Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, Jones JL, May K, Somerfield J, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(3):298-304.

# ANEXO I



SERVIZO GALEGO DE SAÚDE

**DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)**

Laura Romero Sánchez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

**CERTIFICA:**

Que este Comité evaluó en su reunión del día 25/04/24 el estudio:

**Título: Alemtuzumab en esclerosis múltiple: Estudio en práctica clínica en Galicia.**
**Promotor**: *Antonio Pato Pato*
**Tipo de estudio:** EOM retrospectivo
**Version:** versión 4
**Centros**: C.H. Universitario de Ourense
**Investigadores**: Antonio Pato Pato
**Código del Promotor**: ALEMTUZUMAB Galicia
**Código de Registro:** 2023/519

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE*** para la realización del estudio.

***NOTA. Se debe modificar la hoja de consentimiento informado de Ourense: cambiar el correo electrónico de la seudonimizadora por: dpd@sergas.es. En la hoja de consentimiento informado de Povisa debe de sustituir el email de la seudonimizadora por el email del Delegado de Protección de Datos de Povisa y cambiar el email del investigador de Ourense por el email del investigador de POVISA. Remitir una copia al CEImG de los documentos modificados para su archivo.**

Documento asinado dixitalmente por:
Laura Romero Sanchez (29/04/2024 11:20)
https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SADC-C4G4-BOAH-QF4O-TWH0-0N1W-Y6B8-8171-4382-4348-92

CEIm de Galicia
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion