

ALEMTUZUMAB

Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica del Servicio Murciano de Salud.

Fecha: Septiembre/2015

ÍNDICE:

1. Identificación del fármaco y autores del informe
2. Solicitud y datos del proceso de evaluación
3. Área descriptiva del medicamento y del problema de salud
4. Área de acción farmacológica
5. Evaluación de la eficacia
6. Evaluación de la Seguridad
7. Área Económica
8. Área de Conclusiones
9. Bibliografía
10. Anexos

1. IDENTIFICACION DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Alemtuzumab.

Indicaciones autorizadas: ALEMTUZUMAB está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Servicio: Neurología.

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica del Servicio Murciano de Salud.

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Fecha recepción de la solicitud: 23-3-15

Petición a título: HUVA

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1. Área descriptiva del medicamento¹

Nombre genérico: Alemtuzumab.

Nombre comercial: Lemtrada®

Laboratorio: Sanofi Aventis

Grupo terapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04AA

Vía de administración: Intravenoso.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario.

Información de registro: Centralizado.

3.2. Descripción estructurada del problema

La esclerosis Múltiple es una enfermedad crónica, inflamatoria, impredecible, desmielinizante del sistema nervioso central, caracterizada por presentar placas (áreas) de tejido endurecido en el cerebro o en la médula espinal que ocasiona trastornos sensoriales y del control muscular. Generalmente se manifiesta con una disfunción neurológica que abarca trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, parestesias, espasticidad, fatiga, trastornos sensitivos, problemas urinarios, y deterioro cognitivo leve².

La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos siendo el 70% de las pacientes mujeres, mientras que el 30% restante son hombres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes³.

Se han descrito cuatro tipos diferentes de EM:

- Esclerosis múltiple recurrente recidivante (EMRR): con exacerbaciones claramente definidas con recuperación total o con secuelas residuales y sin progresión de la enfermedad durante el periodo entre exacerbaciones
- Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP): se alternan exacerbaciones y remisiones con progresión gradual de la enfermedad
- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP): con progresión de la enfermedad desde el inicio sin exacerbaciones claras
- Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR): con progresión de la enfermedad desde el inicio y exacerbaciones claras.

La evolución es sumamente variada e imprevisible. En la mayoría de los pacientes, sobre todo cuando la EM comienza con una neuritis óptica, las remisiones pueden durar desde meses a más de 10 años. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los hombres de mediana edad, al inicio de la enfermedad tienen ataques frecuentes y quedan rápidamente incapacitados. La esperanza de vida disminuye sólo en los casos muy graves.

3.3. Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

A continuación se clasifican los fármacos utilizados para Esclerosis Múltiple en función del estadio de la enfermedad:

- Tratamiento de las exacerbaciones/brotos:

Un gramo de metilprednisolona durante 3-5 días seguidos de descenso oral durante 7-10 días.

- Tratamiento del curso de la enfermedad:

Los fármacos disponibles sólo son útiles en las formas RR y las SP con brotes. La EMSP se trata con Interferones beta o Acetato de glatirameno y la EMPP no tiene tratamiento más que sintomático y de rehabilitación. El tratamiento de primera línea de las formas RR muy activas son: Interferones beta (1a/1b) y Acetato de glatirámico. En aquellos casos de evolución rápida y agresiva, natalizumab o fingolimod son también opciones de primera línea⁴. En segunda línea, para aquellos pacientes que no responden al tratamiento con inmunomoduladores, continúan presentando brotes y actividad lesional, están indicados dimetilfumarato, teriflunomida, natalizumab o



figolimod, según factores dependientes del paciente, como la gravedad clínica, las comorbilidades u otros. En la actualidad, otros tratamientos usados en el pasado, como mitoxantrona o azatioprina se encuentran en desuso.

3.4. Características comparadas con otras alternativas similares



Tabla 1. Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	TERIFLUNO MIDA ⁵	DIMETILFU MARATO ⁶	ALEMTUZU MAB ¹	NATALIZU MAB ⁷	FINGOLIMO D ⁸	INTERFERÓN β 1B ⁹	INTERFERÓN β 1A ¹⁰⁻¹¹		ACETATO DE GLATIRAMER O ¹²
Presentación	AUBAGIO® 14 mg 28 comp.	TECFIDER A® 120mg y 240mg cáp.	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml 1 vial	TYSABRI® 300 mg 1 vial	GILENYA® 0,5 mg 28 cáp.	BETAFERON® / EXTAVIA® 8MUI 15 jer	REBIF® 44 y 224 cartuchos	AVONEX® 30mcg 4 plumas	COPAXONE® 28-14 jerpre
Posología	14 mg/día	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mant: 240mg/12h	Mes 0: 12mg/día x 5 días iv Mes 12: 12mg/día x 3 días iv	300 mg /4 semanas	0,5 mg/día	8MUI/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	30µg/semana.	20 mg/24h 40 mg/48h
Indicación en FT	Tratamiento de EMRR	Tratamiento de EMRR	Tratamiento de EMRR	Tratamiento de EMRR: - Pacientes con elevada actividad a pesar del tratamiento con un interferón beta - Pacientes con evolución rápida.	Tratamiento de EMRR: -Pacientes con elevada actividad a pesar del tratamiento con un interferón beta -Pacientes con evolución rápida.	-Pacientes con un único episodio desmielinizante que requirieron corticoides iv. -Tratamiento de EMRR -Pacientes con EMSP activa	-Tratamiento de EM en brotes	-Tratamiento de EMRR. -Pacientes con un único episodio desmielinizante e que requirieron corticoides iv.	-Tratamiento de EMRR. -Tratamiento EM
Vía administración	Oral	Oral	I.V.	I.V.	Oral	S.C.	S.C.	I.M.	S.C.
Características diferenciales	Comodidad de la vía de administración. Diana terapéutica: Metabolito de leflunomida inhibidor de la síntesis "de novo" de pirimidinas Teratógeno Administración diaria	Administración 2 veces al día Diana terapéutica: éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 Linfopenia Administración diaria	Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital Diana terapéutica: Ac anti glicoproteína de superficie celular CD 52 Valorar el perfil Beneficio/Riesgo Administración 3-5 días cada 12 meses	Administración IV que obliga a que se realice por personal especializado en un hospital Diana terapéutica: Ac anti-integrina Asociado a un incremento del riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Administración cada 4 semanas	Comodidad de la vía de administración. Diana terapéutica: Modulador del receptor esfingosina fosfato Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis. Administración diaria	Requiere escalado inicial de la dosis. Diana terapéutica: Interferon Beta 1-B Contraindicado en hepatopatía grave descompensada. Administración cada 48h	Permite la auto-administración y medir la adherencia Diana terapéutica: Interferon Beta 1-A Síndrome pseudogripal Administración cada 3 días	Administración IM que requiere práctica y experiencia. Diana terapéutica: Interferon Beta 1-A Síndrome pseudogripal Administración semanal	Autoadministración Diana terapéutica: Modificador del proceso inmune No contraindicado en pacientes con depresión Administración diaria o cada 48h.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹

4.1. Mecanismo de acción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52 de 21-28 kD. Alemtuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa con regiones constantes y marco de variable humana y regiones complementarias-determinantes de un anticuerpo monoclonal murino. El anticuerpo tiene un peso molecular aproximado de 150 kD.

Alemtuzumab se une al CD52, un antígeno de superficie celular presente en grandes cantidades en los linfocitos T (CD3+) y B (CD19+) y, en menores cantidades, en los linfocitos citolíticos naturales (natural killer), monocitos y macrófagos. El antígeno CD52 se expresa poco o nada en los neutrófilos, células plasmáticas o células madre de la médula ósea. Alemtuzumab actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos T y B.

No se ha elucidado por completo el mecanismo por el cual Lemtrada ejerce sus efectos terapéuticos en la EM. No obstante, las investigaciones sugieren efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos.

4.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen.

EMA y AEMPS: 25/09/2013

FDA: 14/11/2014

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Posología: La dosis recomendada de alemtuzumab es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento:

- Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg)
- Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial de tratamiento.

Administración: Perfusión Intravenosa durante 4 horas.

Conservación: Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

- **Pacientes de edad avanzada**

Los ensayos clínicos no incluyeron pacientes con edades superiores a 55 años. No se ha determinado si responden de forma diferente a los pacientes de menor edad.

- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal**

No se ha realizado ningún estudio en pacientes que padezcan insuficiencia hepática o renal.

- **Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de LEMTRADA en niños con EM de 0 a 18 años de edad.

4.5 Farmacocinética.

La farmacocinética de alemtuzumab se evaluó en un total de 216 pacientes con EMRR que recibieron perfusiones intravenosas de 12 mg/día o 24 mg/día durante 5 días consecutivos, seguidos de 3 días consecutivos 12 meses después del curso de tratamiento inicial.

Distribución:

Basado en el análisis farmacocinético de población, el volumen central de distribución (V1) era proporcional al peso corporal y aproximado al volumen de fluido extracelular (14,1 l), lo que sugiere que el alemtuzumab se limitó en gran medida a la sangre y al espacio intersticial. La variabilidad interindividual de V1 fue de aproximadamente 26%.

El volumen periférico (V2) se estimó en 16,2 l.

Metabolismo:

Alemtuzumab es una proteína cuya ruta metabólica se espera que sea la degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales por parte de enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas.

No se han realizado estudios clásicos de biotransformación.

Eliminación:

No se han realizado estudios clásicos de biotransformación. Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal con moléculas grandes y, como tal, se elimina principalmente mediante los

mecanismos de aclaramiento de las IgG inespecíficas no complejas. El alemtuzumab no se excreta por vía renal ni es transformado a través del citocromo P450 (CYP450).

El aclaramiento de alemtuzumab varió desde 0,012 hasta 0,096 l / h dependiendo del estudio, la dosis y el estado de los anticuerpos anti-alemtuzumab. La variabilidad interindividual de aclaramiento era elevada (58%). Se observaron valores de aclaramiento más altos en el ciclo 1 en comparación con el ciclo 2, la disminución en el aclaramiento de ciclo 1 a 2 es inferior a 20%.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica autorizada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (27/09/2013)¹³. En los mismos se describen 2 ensayos pivotaes fase III (CAMMS323 y CAMMS324) y un ensayo fase II (CAMMS223). La eficacia de alemtuzumab en EM se basa en 3 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con control activo (IFNB-1a) y evaluador ciego (estudios CAMMS223, CAMMS323 y CAMMS324). Estos estudios comparan la seguridad y eficacia de alemtuzumab 12 mg frente a Interferón B-1a 44 mcg en pacientes con EMRR.

1. Ensayo en Fase II:

CAMMS223¹⁴: Comparó la eficacia y seguridad de dos dosis de alemtuzumab 12 mg/día y 24 mg/día frente a Interferón B-1^a 44 mcg/3 veces por semana en pacientes con EMRR.

2. Ensayos en Fase III:

CAMMS323 (CARE-MS I)¹⁵: Comparó dos cursos intravenosos anuales de alemtuzumab 12 mg/día con 3 dosis semanales de Interferón B-1^a 44 mcg subcutáneo en pacientes naive.

CAMMS324 (CARE-MS II)¹⁶: Comparó dos cursos intravenosos anuales de alemtuzumab 12 mg/día y 24 mg/día con 3 dosis semanales de Interferón B-1^a 44 mcg subcutáneo en pacientes con EMRR con respuesta inadecuada a otros tratamientos.

Tabla 2. Resultados de eficacia

Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1786-801.

Estudio CAMM223¹⁴

Breve descripción

-Nº de pacientes: 334 pacientes

-Diseño: Fase II, multicéntrico, randomizado (1:1:1), abierto, controlado frente a interferón beta 1a.

-Tratamiento grupo experimental (223 pacientes): alemtuzumab 12 mg y 24 mg administrado por vía intravenosa, durante cinco días seguidos, y el segundo ciclo se administra durante tres días seguidos, 12 meses después y en algunos casos (a discreción del médico) en el mes 24.

-Tratamiento grupo control (111 pacientes): interferón beta-1a 44 mcg administrada 3 veces por semana por inyecciones subcutáneas durante 36 meses

-Criterios de inclusión: Pacientes 18-50 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente que cumplan los criterios de McDonald 2005, una duración de la enfermedad de hasta 3 años, al menos dos recaídas en los 2 años anteriores y al menos uno en el año anterior, puntuación de EDSS de 3,0 o inferior, y anomalías en la RM craneal atribuible a la esclerosis múltiple.

-Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades en curso progresivo, con tratamientos previos para la EM (aparte de corticosteroides), con terapia inmunosupresora previa, de investigación o con anticuerpos monoclonales, y autoinmunidad clínicamente significativa que no sea la EM. Mujeres embarazadas o que no quieran tomar anticonceptivos durante el estudio.

- Pérdidas: 84

- Pacientes que completan el estudio: 250.

- Duración del estudio: 4 años y 9 meses.

Resultados No existen diferencias significativas entre los grupos que recibieron 12 mg y 24 mg.

Variable	Alemtuzumab N (222)	Interferón beta 1a N (111)	Diferencia de medias (IC95%)	P
Resultados principales				
-Tasa anualizada de recaídas (a 36 meses)	0,10 (0,07 a 0,12)	0,36 (0,29 a 0,44)	0,26(0,16 a 0,41)	<0,001
-Mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ≥6 meses	NA	NA	Hazard Ratio (IC95%)	<0,001
			0,29 (0,16 a 0,54)	
- Proporción de pacientes con ADS ≥6 a los 6 meses (95% IC))	8%(5 a 12%)	22%(14 a 29%)	RAR (IC95%)	NNT
			14% (5 a 22%)	8 (5 a 20)
Resultados secundarios				
% de pacientes sin recaída a los 36 meses. (95% IC)	82% (76 a 87%)	60% (50 a 69%)	22% (11 a 32%)	5 (4 a 9)
Media de variación en EDSS desde el valor basal	-0,39 (-0,55 a -0,23)	0,38 (0,13 a 0,63)	Diferencia de medias (IC95%)	P
			0,77(0,48 a 1,06)	<0,001



Tabla 3. Resultados de eficacia

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Randomized Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28.

Estudio CAMM323¹⁵

Breve descripción

-Nº de pacientes: 581 pacientes

-Diseño: Fase III, multicéntrico, randomizado (2:1), abierto, controlado frente a interferón beta 1a.

-Tratamiento grupo experimental: alemtuzumab 12 mg administrado por vía intravenosa, durante cinco días seguidos, y el segundo ciclo se administra durante tres días seguidos, 12 meses después.

-Tratamiento grupo control: interferón beta-1a 44 mcg administrada 3 veces por semana por inyecciones subcutáneas durante 2 años

-Criterios de inclusión: Pacientes 18-50 años con esclerosis múltiple remitente-recurrente que cumplan los criterios de McDonald 2005, una duración de la enfermedad de hasta 5 años, al menos dos recaídas en los 2 años anteriores y al menos uno en el año anterior, puntuación de EDSS de 3,0 o inferior, y anomalías en la RM craneal atribuible a la esclerosis múltiple.

-Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con enfermedades en curso progresivo, con tratamientos previos para la EM (aparte de corticosteroides), con terapia inmunosupresora previa, de investigación o con anticuerpos monoclonales, y autoinmunidad clínicamente significativa que no sea la EM.

- Pérdidas: 14 en el grupo interferón beta 1a y 9 en el grupo de alemtuzumab.

- Pacientes que completan el estudio: 526.

- Tipo de análisis: ITT modificado (se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco).

- Duración del estudio: 2 años.

Resultados

<i>Variable</i>	<i>Alemtuzumab N (376)</i>	<i>Interferón beta 1a N (187)</i>	<i>Diferencia de medias (IC95%)</i>	<i>p</i>
<i>Resultados principales</i>				
<i>-Tasa anualizada de recaídas (a 2 años)</i>	0,18 (0,13 a 0,23)	0,39 (0,2 a 0,53)	0,21(0,10 a 0,32)	0,0002
<i>-Mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ≥6 meses</i>	NA	NA	<i>Hazard Ratio (IC95%)</i>	0,22
			0,70 (0,40 a 1,23)	
<i>- Proporción de pacientes con ADS ≥6 meses a los 24 meses (95% IC)</i>	8%(5 a 11%)	11%(6 a 71%)	<i>RAR (IC95%)</i>	<i>NNT</i>
			3% (3 a 8%)	37 (13 a 41)
<i>Resultados secundarios</i>				
<i>% de pacientes sin recaída a los 2 años. (95% IC)</i>	76% (72 a 81%)	54% (47 a 61%)	22% (14 a 31%)	5 (4 a 8)
<i>Media de variación en EDSS desde el valor basal</i>	-0,14(-0,25 a -0,02)	-0,14 (-0,29 a 0,01)	<i>Diferencia de medias (IC95%)</i>	<i>p</i>
			0(-0,19 a 0,19)	0,97
<i>Media de variación MSFC desde el valor basal (DE)</i>	0,15 (0 a 52)	0,07 (0 a 45)	0,08 (0,16 a -0,003)	0,006

Tabla 4. Resultados de eficacia

Coles et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39.

Estudio CAMM324 ¹⁶

Breve descripción

-Nº de pacientes: 840 pacientes

-Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:2:2), abierto, controlado frente a interferón beta 1a

-Tratamiento grupo activo: alemtuzumab 12mg o 24 mg administrado por vía intravenosa, durante cinco días seguidos, y el segundo ciclo se administra durante tres días seguidos, 12 meses después.

-Tratamiento grupo control: Interferón beta 1a 44 mcg administrado 3 veces por semana vía sc durante 2 años.

-Criterios de inclusión: Pacientes de 18-55 años con EMRR que cumplen los criterios diagnósticos de McDonald 2005; con una duración de la enfermedad ≤ 10 años, al menos dos ataques en los últimos 2 años y uno de ellos en el año anterior, al menos una recaída durante el tratamiento con interferón beta o glatirámero tras al menos 6 meses de tratamiento, puntuación en EDSS $\leq 5,0$ y las lesiones de RM craneal y espinal que cumplan los criterios definidos por el protocolo. (16)

-Criterios de exclusión: Se excluyen pacientes con formas progresivas de esclerosis múltiple, que hayan recibido previamente fármacos citotóxicos o terapia en investigación, en tratamiento en los últimos 6 meses con natalizumab, metotrexato, azatioprina o ciclosporina, y una historia de la autoinmunidad clínicamente significativa que no se deba a la EM.

- Pacientes: 628 pacientes (no se analizan los 212 pacientes del grupo de alemtuzumab 24 mg).

- Pérdidas: 37 pacientes (10 en el brazo de alemtuzumab 12 mg y 27 en el de interferón beta 1a).

-Tipo de análisis: ITT modificado (se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco).

- Duración del estudio: 2 años.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Alemtuzumab 12 mg N(426)	Interferón beta 1a N (202)	Diferencia de medias (IC95%)	P
Resultados principales				
-Tasa anualizada de recaídas (a 2 años)	0,26 (0,21 a 0,33)	0,52 (0,41 a 0,66)	0,26 (0,143 a 0,38)	<0,0001
-Mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ≥ 6 meses	NA	NA	Hazard ratio (IC95%)	0,0084
			0,58 (0,38 a 0,87)	
- Proporción de pacientes con ADS ≥ 6 meses a los 24 meses	13%(10 a 16%)	20%(14 a 25%)	RAR	NNT
			7% (1 a 14%)	15 (8 a 125)
Resultados secundarios				
% de pacientes sin recaída. (95% IC) (a 2 años)	62% (58 a 67%)	40% (32 a 46)	23% (15 a 32%)	5 (4 a 7)
Media de variación en EDSS desde el valor basal	-0,17 (-0,29 a -0,05)	0,24 (0,07 a 0,41)	Diferencia de medias (IC95%)	<0,0001
			-0,41(-0,61 a -0,22)	
Media de variación MSFC desde el valor basal	0,08 (0,04 a 0,12)	-0,04 (-0,10 a 0,02)	0,12 (0,05 a 0,19)	0,002

5.2. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los ensayos clínicos tanto el fase II como los fase III aparentemente están correctamente diseñado y no se han detectado sesgo de relevancia que afecten a la validez interna de estos resultados. Los pacientes incluidos en las distintas ramas de tratamiento disponían de características basales similares en cuanto a edad, tiempo desde aparición de los síntomas, puntuación EDSS, número de brotes en los dos años previos y número de lesiones captadoras de gadolinio.

La dosis elegida para los estudios pilotos iniciales se basó en datos históricos del uso en oncología del fármaco, así como en la de los estudios piloto llevados a cabo en pacientes con patologías reumatológicas. En el estudio CAMMS223¹⁴, las dos dosis estudiadas demostraron ser más eficaces que IFNB-1a para las variables de eficacia medidas. Los resultados de ambas dosis fueron comparables con respecto a su eficacia. Sin embargo, la dosis de 24mg/día mostró un peor perfil de seguridad, por lo que se descartó posteriormente.

Tanto la asignación aleatoria, como el seguimiento de los pacientes se hicieron de manera correcta, detallándose las pérdidas de los pacientes en cada fase del ensayo. El análisis de los resultados se realiza por intención de tratar modificado, de manera que son incluidos en el análisis todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis del tratamiento asignado, siendo este tipo de análisis correcto al tratarse de un ensayo de superioridad.

En cuanto al enmascaramiento los ensayos son abiertos. Este diseño es justificado ya que interferón beta 1a solo está comercializado en jeringas precargadas por lo que no se pudo realizar un placebo de este. Además hay diferencias entre ambos fármacos en la frecuencia y forma de administración (intravenosa y subcutánea) y los perfiles de seguridad son diferentes. Para intentar minimizar este sesgo se realizó una evaluación de pacientes por medio de evaluadores enmascarados (neurólogos independientes y especialistas en EM).

En los ensayos clínicos se emplea una variable principal adecuada, compuesta por dos variables: tasa anualizada de recaída y mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ≥ 6 meses.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Las características basales de la población son similares en todos los grupos de tratamiento y extrapolables a nuestra población. Los criterios de inclusión son adecuados y comunes en los tres ensayos citados. Pero El IFNB-1a se considera como uno de los tratamientos de primera línea en los pacientes con EMRR y no de segunda línea cómo el Alemtuzumab, por lo tanto no consideramos muy adecuada la selección del comparador.

En cuanto a la duración de los ensayo (24 y 36 meses), la evaluación de la principal variable de eficacia, que es la acumulación de discapacidad requeriría periodos superiores de seguimiento.

C. Relevancia clínica de los resultados

CAMM 223

El tratamiento con alemtuzumab redujo la tasa anualizada de brotes a los 24 meses respecto a IFNB-1a en 0,26 (0,16 a 0,41; <0,001). Esta reducción en el número de brotes, expresada como proporción de pacientes que permanecen sin brotes, favorece a alemtuzumab, requiriéndose tratar a 5 pacientes (IC95% 4 a 9) para mantener a un paciente sin brotes en 24 meses. Se encuentran diferencias entre los tratamientos en cuanto a la tasa anualizada de brotes y en la mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad (HR 0.29; de 0.16 a 0.41; $p < 0.001$). La media de variación en EDSS desde el valor basal fue de 0.77 (0.48 a 1.06) a favor encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos a favor del alemtuzumab ($p < 0.001$).

CAMM 323

El tratamiento con alemtuzumab redujo la tasa anualizada de brotes a los 24 meses respecto a IFNB-1a en 0,21 (0,10 a 0,32; <0,0002). Esta reducción en el número de brotes, expresada como proporción de pacientes que permanecen sin brotes, favorece a alemtuzumab, requiriéndose tratar a 5 pacientes (IC95% 4 a 8) para mantener a un paciente sin brotes en 24 meses. Si bien se encuentran diferencias entre los tratamientos en cuanto a la tasa anualizada de brotes, no existen diferencias en las variables que se midieron para evaluar la acumulación de discapacidad, por lo que no es posible conocer la relevancia clínica de la reducción en el número de brotes. No existió diferencia en el tiempo hasta ADS>6 meses, ni en la media de variación en EDSS desde el valor basal.

CAMM 324

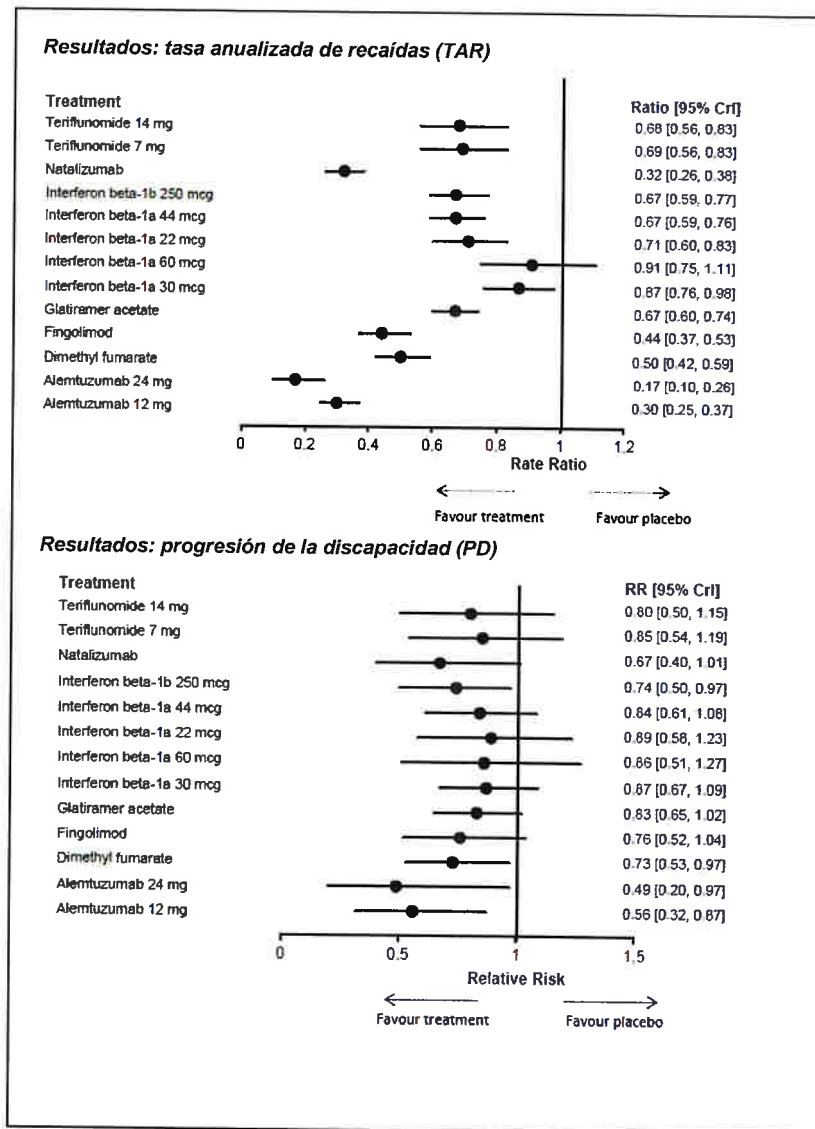
Al igual que en el estudio CAMM323, el tratamiento con alemtuzumab redujo la tasa anualizada de brotes a los 24 meses respecto a interferón beta 1a en 0,26 (0,143 a 0,38; <0,0001). Esta reducción en el número de brotes, expresada como proporción de pacientes que permanecen sin brotes, favorece a alemtuzumab, requiriéndose tratar a 5 pacientes (IC95% 4 a 7) para mantener a un paciente sin brotes en 24 meses. En cuanto a la acumulación de discapacidad, no se alcanzó la mediana de tiempo hasta ADS>6 meses, aunque se encontraron diferencias en esta variable, con un HR 0,58 (0,38 a 0,87). La proporción de pacientes con ADS>6 meses a los 24 meses fue mayor con interferón, con un NNT=15 (8 a 125). En cuanto a la variación de la puntuación EDSS respecto al valor basal, se encontró una diferencia a favor de alemtuzumab: -0,41(-0,61 a -0,22). Estos resultados, como se ha comentado anteriormente, deben mantenerse en el tiempo para constituir un resultado clínico de relevancia en EMRR, pudiendo ser insuficiente el periodo de evaluación empleado para valorar la acumulación de la discapacidad.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

1. Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH): Evaluación comparada de eficacia y seguridad^{17,18}.

El objetivo de la Agencia Canadiense era evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia comparada de los fármacos empleados para el tratamiento de EMRR. Para ello se incluyeron ensayos clínicos comparativos de los siguientes fármacos: interferon beta-1a y 1b, glatiramer, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab.

Se incluyeron tres ensayos clínicos que evaluaron alemtuzumab, dos de dimetilfumarato, tres de fingolimod, ocho de acetato de glatiramer, nueve de IFN beta 1a subcutáneo, nueve de IFN beta 1a intramuscular, cinco de IFN beta 1b, uno de natalizumab y dos de teriflunomida. Las variables seleccionadas para el metanálisis fueron la tasa anualizada de recaídas (TAR) y la progresión de la discapacidad (PD). Todos los tratamientos dieron como resultado una reducción de la TAR en comparación con placebo, a excepción de interferón beta-1a 60 mcg.



Como se puede observar en la figura anterior, se pueden identificar tres segmentos de tratamientos con diferente nivel de actividad en términos de reducción de la TAR.

- En el primer escalón encontramos **Alemtuzumab 24 mg** (RR 0,17, IC95% 0,10 a 0,26) **alemtuzumab 12 mg** (RR 0,30, IC95% 0,25 a 0,37), y **natalizumab** (RR 0,32, IC95% 0,26 a 0,38), resultaron los tratamientos más activos en términos de reducción de la TAR. Alemtuzumab 12 y 24 mg resultaron superiores a natalizumab, si bien la diferencia entre alemtuzumab 12 mg y natalizumab fue pequeña (RR 0,96, IC95% 0,95 a 0,97).

- El siguiente nivel de actividad lo conforman **fingolimod** (RR 0,44, IC95% 0,37 a 0,53, respecto a placebo) y **dimetilfumarato 240 mg** (RR 0,50, IC95% 0,42 a 0,59, respecto a placebo). En la comparación indirecta, fingolimod resultó más activo que dimetilfumarato (RR 0,88, IC95% 0,87 a 0,89).

- En el último escalón de actividad en reducción de la TAR están **teriflunomida, acetato de glatiramer**, y los **interferones** (a excepción de IFN beta-1a 30 y 60 mcg) que parecen tener una eficacia similar, con las razones de tasas que van 0,67 a 0,71 en comparación con el placebo.

En cuanto a la progresión de la discapacidad, tan solo alemtuzumab, dimetilfumarato e IFN beta-1b 250 mcg demostraron ser más activos que placebo, siendo superior alemtuzumab en la comparación indirecta con dimetilfumarato (RR 0,76, IC95%, 0,61 a 0,89) e IFN beta-1b 250 mcg (RR 0,75, IC95%, (0,64 a 0,89).

2. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T et al. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics/. 2012 ;34: 857-869.¹⁹

Se ha publicado un meta-análisis en red de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de múltiples tratamientos para EMRR (25). En primer lugar, se realizó una comparativa de eficacia en relación con placebo mediante comparación directa. En segundo lugar, cada uno se comparó con interferón beta-1b (250 µg) con comparaciones directas e indirectas.

Las variables principales de eficacia estudiadas fueron: ausencia de recaídas, progresión de la enfermedad, y progresión de la enfermedad a través de RMN.

En total, se incluyeron 26.828 pacientes. La red estaba integrada por 145 tratamientos con 59 comparaciones directas con placebo y 8 comparaciones directas con interferón beta-1b (250 µg).

En la comparación de los tratamientos con interferón beta-1b (250 µg), el análisis reveló que todas las terapias muestran mejores resultados de eficacia que el interferon beta 1b. Las terapias más eficaces en función la variable "pacientes sin recaídas" serían **Interferon beta 1a** (OR 10.77; 6.38 - 19.4) y el **acetato de glatiramer** (OR 8.46; 5.63 – 12.71) seguidos de **alemtuzumab 24 y 12 mg** (OR: 7.61; 5.69-10.18 y OR 4.88; 3.99-5.96 respectivamente).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

1) **Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH).
Recomendaciones de uso. Junio 2015**²⁴

Se recomienda como terapia inicial IFN-beta 1a, y acetato de glatirámico. Para pacientes no respondedores o para pacientes con contraindicaciones demostradas para estos fármacos, se aconseja el intercambio entre ellos. Si el paciente sigue sin responder se recomiendan los nuevos fármacos, DMF, fingolimod y natalizumab.

Alemtuzumab ha sido aprobado para su uso en Canadá en Junio del 2015 para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR), con enfermedad activa definida por las características clínicas y de imagen, que han tenido una respuesta inadecuada a interferón beta u otras terapias, si cumplen los requisitos:

- Por lo menos dos ataques (primero episodio o recaída) en los dos años anteriores, con al menos un ataque en el año anterior.
- Al menos una recaída, al menos seis meses antes y en tratamiento con interferón beta o acetato de glatiramero
- Puntuación EDSS de 5 puntos o menos

2) **Australian Public Assessment Report (TGA) Febrero 2014**²⁰

En este informe los evaluadores expresan que el balance beneficio-riesgo de alemtuzumab, es desfavorable. Mientras alemtuzumab ha demostrado tener beneficios en pacientes sin tratamiento previo tratamiento (estudio CAMM323) mediante la reducción de la tasa de recaída lo hace con un mayor riesgo de muertes relacionadas con el tratamiento. Por tanto, este evaluador recomienda el uso de alemtuzumab en la población más restringida: en los que el tratamiento con interferón β o glatiramero no es posible o está contraindicado

La recomendación del evaluador clínico fue "Alemtuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) en los que el tratamiento con interferón β -1a o glatiramero no es posible o está contraindicado para reducir la frecuencia de las recaídas clínicas".

3) **The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Mayo 2014**²¹

Alemtuzumab se recomienda como una opción, dentro de su autorización de comercialización, para el tratamiento de adultos con EMRR como segunda línea de tratamiento.

4) **Informe de Posicionamiento terapéutico (IPT) Abril 2015**²²

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 y en ambos casos Alemtuzumab ha sido financiado:

- 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.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos

En los dos ensayos clínicos fase II se trataron 972 con Alemtuzumab (CAMMS323 y CAMMS324) y 222 pacientes lo hicieron en el ensayo fase III (CAMMS223) y un total de 500 pacientes recibieron Interferon beta 1a encontrando un 97,5% y 94,6% respectivamente de pacientes con eventos adversos.

Se observaron eventos adversos graves en un 18,3% de pacientes tanto del grupo del alemtuzumab como del grupo del interferón, eventos que condujeron a la discontinuación de la

medicación del estudio en el grupo de alemtuzumab 12 mg en un 0,4% y en el grupo con interferón beta 1a en un 4,4%.

Entre los eventos adversos más comunes, con una mayor incidencia en el grupo de alemtuzumab 12 mg que en el grupo de interferón beta 1a, los más destacados fueron reacciones infusionales, infecciones, cefaleas, urticaria, pirexia, trastornos de tiroides y trastornos sanguíneos y linfáticos.

Las infecciones más frecuentes en el grupo de alemtuzumab fueron apendicitis, gastroenteritis, herpes zoster, infecciones dentales y neumonía. El análisis de la incidencia de infecciones según los meses mostró una mayor incidencia en el mes después del ciclo de tratamiento (mes 1 y mes 13) y el mayor aumento durante el primer mes tras el inicio del primer ciclo de tratamiento.

En el brazo de interferón beta 1a se presentaron con mayor incidencia respecto al brazo de alemtuzumab 12 mg las siguientes reacciones adversas: toxicidad hepática, reacciones en el sitio de administración, síntomas gripales y síntomas de recaída de EM.

Los efectos adversos graves que se presentaron con mayor incidencia en el grupo de alemtuzumab 12 mg fueron recaída de la EM (6,1%), neumonía (0,4%), trombocitopenia autoinmune (0,4%), gastroenteritis (0,4%), apendicitis (0,4%) y urticaria 0,4%). Se han diagnosticado 2 casos de cáncer de tiroides en pacientes tratados con alemtuzumab.

Hubo un total de ocho muertes registradas en los ensayos clínicos, siete en los pacientes que recibieron alemtuzumab y una en un paciente que recibió IFNB-1a. De estas muertes, únicamente tres del grupo de alemtuzumab se atribuyeron al tratamiento como causa posible o probable.

En las tablas 8-10 se expone la incidencia comparada de eventos adversos, en los ensayos CAM 223 y CAM 324 en los que se diferencia los eventos adversos según la posología de alemtuzumab (12 y 24 mg), se han sumado los pacientes.