

# ALEMTUZUMAB

Lemtrada® vial 12 mg

PVL: 7.250 €

Laboratorio: Sanofi

**Solicitado por:** -----

**Fecha solicitud:** 28/08/2015

**para:** Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

**Resolución de la CFyT:**

**Fecha presentación:** 19/01/2016

☐ Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)

☒ Uso restringido (ver comentario)

☐ Se desestima para su uso en el HURH

**Comentario:** Uso de acuerdo a situaciones clínicas consideradas en el IPT 09042015.

## GENERALIDADES

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que 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 alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple.

Hasta 2012 ha estado comercializado en la Unión Europea Mabcampath®, otra presentación de alemtuzumab indicada para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B con una pauta posológica diferente (hasta 30 mg tres veces a la semana) y una dosis total máxima aproximadamente 10 veces superior a la utilizada en EMRR. El laboratorio retiró su comercialización.

La presentación de alemtuzumab Lemtrada® está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética. La posología recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento, uno inicial de 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg) y un segundo curso de 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial.

Alemtuzumab reduce los linfocitos T y B circulantes tras cada curso de tratamiento y los valores más bajos se observan 1 mes después del curso de tratamiento (el momento más temprano tras el tratamiento en estudios de fase 3). Los linfocitos se reponen con el tiempo, con recuperación total de las células B en 6 meses. Los recuentos de linfocitos CD3+ y CD4+ aumentan hacia la normalidad más lentamente, pero en general no vuelven a los niveles iniciales 12 meses después del tratamiento. En aproximadamente el 40% de los pacientes, los recuentos de linfocitos totales alcanzan el límite normal más bajo (LNB) 6 meses después de cada curso de tratamiento y aproximadamente el 80% de los pacientes alcanzan el LNB de linfocitos 12 meses después de cada curso de tratamiento.

Debido a su perfil de seguridad, antes de iniciar el tratamiento se le debe suministrar al paciente el prospecto, la Tarjeta de Paciente y la Guía para el Paciente así como informarle de los riesgos y beneficios y la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración de alemtuzumab. Es necesario hacer recuentos sanguíneos completos, creatinina sérica y análisis de orina con microscopía antes del inicio y con una periodicidad mensual y pruebas de función tiroidea antes del inicio y cada tres meses.

Dentro del manejo terapéutico de la EMRR, se dispone de medicamentos modificadores de la enfermedad, que han demostrado disminuir la tasa de brotes anuales, pero de los que se desconoce su efecto sobre el curso de la enfermedad a largo plazo. Entre estos tratamientos, se recomienda utilizar como primera línea: interferon B-1b subcutáneo (Betaferon®/Extavia®), interferon b-1a subcutáneo (Rebif®) o intramuscular (Avonex®), acetato de glatirámico subcutáneo (Copaxone®) o los nuevos tratamiento orales

dimetilfumarato (Tecfidera®) y teriflunamida (Aubagio®). Debido a su perfil de seguridad, se recomiendan en segunda línea: natalizumab intravenoso (Tysabri®) y fingolimod (Gilenya®) de administración oral. Estos fármacos pueden usarse en primera línea en aquellos casos de evolución rápida y agresiva de la enfermedad y evidencia de actividad inflamatoria.

El Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) del MSSSI de alemtuzumab considera la financiación de alemtuzumab para las siguientes dos situaciones clínicas:

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

### **Alternativas**

Natalizumab 300 mg IV c/4 sem.  
Fingolimod 0,5 mg PO c/24h.

### **ESTUDIOS COMPARATIVOS**

#### **Eficacia**

Para la comercialización de alemtuzumab para el tratamiento de la EMRR se han presentado tres ensayos clínicos aleatorizados, todos comparados frente a tratamiento activo con 44 mcg de interferon beta 1a subcutáneo tres veces a la semana: un fase II (CAMMS223) y un fase III (CARE-MS I) en pacientes naïve y un fase III (CARE-MS II) en pacientes con fracaso a un tratamiento previo con un modificador de la enfermedad.

La variable primaria fue la misma en todos, una co-variable de tasa anual de recaídas (TAR) y tiempo hasta la acumulación sostenida de discapacidad (SAD) en 6 meses consecutivos (definido como  $\uparrow$  EDDS $\geq$ 1,5 si nivel basal 0 ó  $\uparrow$  EDDS $\geq$ 1,0 si basal  $\geq$ 1,0). El enmascaramiento era ciego sólo para el evaluador, y abierto para el investigador principal y el paciente, ya que ambos conocían el tratamiento asignado.

La pauta de tratamiento con alemtuzumab fue la misma en todos los ensayos clínicos con un primer ciclo de cinco días y un segundo ciclo de tres días un año después. En los ensayos CAMMS223 y CARE-MS II se evaluaron dos dosis diferentes de alemtuzumab, 12 mg ó 24 mg cada día, mientras que en el CARE-MS I sólo se evaluó la dosis de 12 mg. En enmiendas al protocolo, durante el desarrollo del CARE-MS II se eliminó el brazo con la dosis de 24 mg al día y se añadió a los pacientes del grupo con alemtuzumab, profilaxis con aciclovir 200 mg dos veces al día durante el ciclo de tratamiento y 28 días después. Todos los pacientes recibieron los tres primeros días de cada ciclo con alemtuzumab, premedicación con 1 g de metilprednisolona IV para minimizar las reacciones asociadas a la perfusión.

#### **Pacientes naïve**

En el ensayo fase II CAMMS223 se aleatorizan a 334 pacientes naïve a tres brazos: alemtuzumab 12 mg, alemtuzumab 24 mg ó interferon beta 1a 44 mcg. Los pacientes tenían una mediana de edad de 31 años, un EDSS medio de 2, una mediana de 1,3 años desde inicio de síntomas de enfermedad y la mayoría habían tenido 2 recaídas en el año previo. El enmascaramiento era ciego sólo para el evaluador y el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento fue superior con interferon beta 1a que con alemtuzumab (38% vs 13%). Estaba previsto administrar 3 ciclos de alemtuzumab (al inicio y tras 12 y 24 meses), sin embargo se suspendió el tratamiento con alemtuzumab tras notificarse 3 casos de púrpura trombocitopénica inmune. Cuando se suspendieron estos brazos, el 99% de los pacientes habían recibido el ciclo de los 12 meses y sólo el 25% el ciclo de los 24 meses.

Tras tres años de tratamiento se observó una reducción del 69% (HR=0,31; IC95%: 0.18-0.52) en la TAR en el grupo de alemtuzumab 12 mg (TAR=0,11; IC95%:0,08 a 0,16) frente a interferon beta 1a (TAR=0,36; IC95%: 0,29 a 0,44) y en el porcentaje de pacientes con SAD a los 6 meses (8,5% con alemtuzumab 12 mg vs 26,2% con interferon beta 1a; HR=0,25; IC95%: 0,11-0,57). No se observaron diferencias de eficacia

entre las dosis de alemtuzumab de 12 y 24 mg. En un estudio de extensión a 5 años que incluye al 68% de los pacientes iniciales en tratamiento con alemtuzumab y al 42% con interferon beta 1a, se mantienen estas diferencias, con una TAR de 0,35 con interferon beta 1a y de 0,11 con alemtuzumab 12 mg.

El ensayo pivotal en pacientes naïve (CARE-MS I), aleatoriza a 581 pacientes en un ratio 2:1 a alemtuzumab 12 mg (dos ciclos) o interferon beta 1a 44 mcg y se incluyeron al 96% y 97% de ambos grupos en el análisis de eficacia. Las características de los pacientes son similares a las del ensayo previo. Tras 2 años de tratamiento, el porcentaje de pacientes con recaídas fue inferior con alemtuzumab que con interferon beta 1a (22% vs 40%; RR=0,45; IC95%: 0,32-0,63) con una TAR de 0,18 (IC95%: 0,13-0,23) para alemtuzumab y de 0,39 (IC95%: 0,29-0,53) para interferon beta. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes con SAD (8% con alemtuzumab vs 11% con interferon beta 1a).

#### Pacientes con fracaso a tratamiento previo

En el ensayo CARE-MS II se evalúa la eficacia de alemtuzumab en pacientes previamente tratados con fármacos modificadores de la enfermedad. Como en los demás ensayos, el enmascaramiento es sólo ciego al evaluador y se diseña con tres brazos: dos dosis de alemtuzumab (12 mg y 24 mg) y interferon beta 1a 44 mcg. Se incluyen pacientes con EMRR activa y al menos una recaída en los 6 meses anteriores mientras estaban en tratamiento con interferon beta o glatiramer. Se aleatorizan en proporción 2:2:1 a alemtuzumab 12 mg, 24 mg o interferon beta 1a, sin embargo una enmienda al protocolo elimina el brazo de alemtuzumab 24 mg durante el ensayo y finalmente se incluyen 840 pacientes (436 con alemtuzumab 12 mg, 173 con alemtuzumab 24 mg y 231 con interferon beta 1a) y se evalúa sólo la eficacia de la dosis de 12 mg frente a interferon beta 1a. En este ensayo se observa un desequilibrio entre los grupos en el porcentaje de pacientes aleatorizados que reciben el tratamiento (87% con interferon beta vs 98% con alemtuzumab 12 mg), así como en el porcentaje que completan el estudio (68% con interferon beta vs 92% con alemtuzumab). El 83% de los pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con interferon beta.

En los pacientes que reciben el tratamiento, se observa a los 2 años, una mayor disminución en el número de recaídas con alemtuzumab 12 mg que con interferon beta 1a 44 mcg (35% vs 51%; RR=0,51; IC95%: 0,39-0,65), con una TAR de 0,26 para alemtuzumab y de 0,52 para interferon beta 1a. El porcentaje de pacientes con SAD fue inferior con alemtuzumab que con interferon beta 1a (20% vs 13%; HR=0,58; IC95%: 0,38-0,87).

La validez interna de los resultados de los ensayos pivotaes de alemtuzumab en EMRR ha sido cuestionada debido a los sesgos potenciales del diseño abierto de los ensayos para el paciente e investigadores no evaluadores y a la alta tasa de retiradas de tratamiento en el grupo control. De hecho, la FDA rechazó en un inicio la autorización de comercialización de alemtuzumab en esta indicación por estos motivos.

#### Seguridad

El perfil de seguridad de alemtuzumab para el tratamiento de la EMRR se basa en 1.485 pacientes tratados en los dos ensayos fase III y el ensayo en fase II. La administración de alemtuzumab produce reacciones asociadas a la perfusión (RAP), que pueden ser graves y puede incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes (como PTI, trastornos de tiroides o nefropatías), infecciones y malignidad. La incidencia de reacciones adversas graves fue superior con la dosis de 24 mg que con la de 12 mg. Hay experiencia previa de uso a dosis 10 veces superior para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B con una presentación ya no comercializada, sin embargo el uso de una dosis menor para el tratamiento de la EMRR no se traduce en un perfil de seguridad más favorable, sino diferente.

En los ensayos clínicos frente a interferon beta 1a, las reacciones adversas más comunes (>10%) con alemtuzumab y más frecuentes que con interferon beta 1a que se detectaron fueron: rash (53% vs 6%), dolor de cabeza (52% vs 23%), pirexia (29% vs 9%), nasofaringitis (25% vs 19%), náuseas (21% vs 9%), ITU (19% vs 8%), fatiga (18% vs 13%), insomnio (16% vs 15%), infección tracto respiratorio superior (16% vs 13%), infección herpes (16% vs 3%), urticaria (16% vs 2%), prurito (14% vs 2%), desórdenes tiroideos (13% vs 3%), infección fúngica (13% vs 4%), artralgia (12% vs 9%), dolor extremidades (12% vs 9%), dolor espalda (12% vs 8%), diarrea (12% vs 6%), sinusitis (11% vs 8%), dolor orofaríngeo (11% vs 5%), parestesias (10% vs 8%), mareo (10% vs 5%), dolor abdominal (10% vs 5%), rubor (10% vs 4%) y vómitos (10% vs 3%).

Es necesario el pretratamiento con corticosteroides antes de la administración de alemtuzumab en cada uno de los tres primeros días del ciclo de tratamiento para prevenir las RAP, ya que se produce liberación de citoquinas durante la perfusión. En los ensayos se utilizaron 1.000 mg de metilprednisolona y se puede considerar también pretratamiento con antihistamínicos y antipiréticos. En la mayoría de los pacientes las RAP fueron leves o moderadas, pero en el 3% de los pacientes las reacciones fueron graves, incluyendo pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, molestias torácicas e hipotensión. Pueden aparecer más raramente, reacciones de anafilaxia.

La administración de alemtuzumab produce linfopenia en prácticamente todos los pacientes. En aproximadamente el 40% de los pacientes, se alcanza la cifra más baja de linfocitos totales 6 meses después de cada curso de tratamiento y en aproximadamente el 80%, 12 meses después de cada curso de tratamiento. En los ensayos clínicos, se produjeron infecciones en el 71% de los pacientes con alemtuzumab 12 mg frente al 53% con interferón beta 1a y graves en el 2,7% con alemtuzumab frente al 1% con interferón beta 1a. Las infecciones graves de varicela zoster fueron del 0,3% con alemtuzumab y del 0% con interferón beta 1a. Es necesario asociar profilaxis oral contra el herpes desde el primer día del tratamiento hasta como mínimo, un mes después de cada ciclo.

El tratamiento con alemtuzumab puede incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes, como PTI, trastornos tiroideos o nefropatías. Se han observado casos graves de PTI en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos y la aparición de los síntomas suele ser entre 14 y 36 meses después de la primera administración. Los trastornos tiroideos aparecen en el 36% de los pacientes en tratamiento con alemtuzumab 12 mg, incluyen hipertiroidismo e hipotiroidismo y la mayoría fueron de intensidad leve o moderada, describiéndose como graves en <1% de los pacientes. Las nefropatías, incluyendo enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular se observaron en el 0,3% de los pacientes y ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última administración. Se recomienda hacer mensualmente recuentos sanguíneos completos, creatinina sérica y análisis de orina y cada tres meses pruebas de función tiroidea, hasta 48 meses después de la última perfusión.

Antes de iniciar el tratamiento con alemtuzumab es necesario informar al paciente de los riesgos y beneficios esperados así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración.

## **COSTE**

Dentro del SNS, la financiación de alemtuzumab está restringida a las situaciones descritas en el IPT (pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento con inmunomoduladores -interferón beta o glatiramer- en los que las alternativas natalizumab y fingolimod no son adecuadas o pacientes con curso rápido y agresivo de la enfermedad en los que las alternativas natalizumab y fingolimod no son adecuadas), por lo que el coste se compara sólo a las alternativas en 2ª línea natalizumab y fingolimod. La compañía se compromete a facilitar sin coste 2 de los 5 viales que son necesarios para el primer ciclo de tratamiento, por lo que cada ciclo de tratamiento tiene un coste neto de ----- €.

Ppio activo	Pauta	Coste acumulado de tratamiento					
		1 año	diferencia	2 años	diferencia	3 años	diferencia
Alemtuzumab	2 ciclos (año 1: 5 días y año 2: 3 días)	----- €	--	----- €	--	-----* €	--
Natalizumab	300 mg IV c/4 sem	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Fingolimod	0,5 mg PO c/24h	-----	-----	-----	--	--	-----

El tercer año se añade el 20% del coste anual, que correspondería al 20% de retratamientos descritos el tercer año en los EECC.

En la tabla se presentan los costes de tratamiento por un periodo de al menos tres años debido a la diferente posología entre las pautas terapéuticas a comparar, ya que los tratamientos con natalizumab y fingolimod son continuos y con alemtuzumab son sólo dos ciclos de tratamiento los dos primeros años (12 mg al día x 5 días el primer año y 12 mg al día x 3 días el segundo año). No obstante, se añade un 20% del coste anual de alemtuzumab al tercer año de tratamiento con este fármaco, que correspondería al 20% de retratamientos que

se han descrito el tercer año en el seguimiento de los pacientes de los EECC. De acuerdo a esto, el coste del tratamiento con alemtuzumab sería muy similar al de los comparadores los dos primeros años ( $\uparrow$  ---% vs natalizumab y  $\uparrow$  ---% vs fingolimod) y entre un -- y --% inferior a los comparadores el tercer año. En caso de prolongarse el tratamiento más años, estas diferencias se incrementarían.

Se estiman unos - tratamientos anuales, por lo que el incremento presupuestario anual sería de entre --- y ---- € los dos primeros años, mientras que el tercer año se produciría una disminución de entre ----- € frente a fingolimod y de -----€ frente a natalizumab.

## **CONCLUSIONES**

- La eficacia de alemtuzumab para el tratamiento de la EMRR ha sido superior a interferon beta 1a en los EECC en pacientes naïve y pretratados, aunque se observan algunas limitaciones metodológicas en estos ensayos. Se carece de datos comparativos directos frente a otras alternativas utilizadas en segunda línea como natalizumab o fingolimod.
- Respecto a la seguridad, alemtuzumab puede producir reacciones adversas graves relacionadas con la infusión, reacciones autoinmunes (PTI, tiroideas o nefropatías) o incrementar el riesgo de infecciones, lo que obliga a un seguimiento mensual durante 48 meses tras la última infusión.
- El coste del tratamiento es similar al de natalizumab o fingolimod los dos primeros años de tratamiento, pero a partir del tercer año, el coste disminuye considerablemente.
- El IPT posiciona a alemtuzumab como alternativa a natalizumab o fingolimod en caso de que no puedan utilizarse estos fármacos. Debido a su perfil de seguridad, antes de iniciar el tratamiento es necesario informar al paciente de los beneficios y riesgos esperados.

## **REFERENCIAS**

1. Lemtrada®. Ficha técnica y EPAR. En [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human\\_med\\_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alemtuzumab (PT/V1/09042015). En: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
3. CAMMS223 Trial Investigators, 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. doi: 10.1056/NEJMoa0802670. PubMed PMID: 18946064.
4. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS I investigators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122652.
5. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA; CARE-MS II investigators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PubMed PMID: 23122650.
6. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, Stolyarov I, Bass A, Sullivan H, Margolin DH, Lake SL, Moran S, Palmer J, Smith MS, Compston DA. Alemtuzumab more effective than interferon  $\beta$ -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology. 2012 Apr 3;78(14):1069-78. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7. Epub 2012 Mar 21. PubMed PMID: 22442431.
7. Dolgin E. FDA reversal sends mixed message to multiple sclerosis community. Nat Rev Drug Discov. 2015 Jan;14(1):3-4. doi: 10.1038/nrd4526. PubMed PMID:25549578.