

Alemtuzumab

LEMTRADA® (Genzyme)

RESUMEN

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la glucoproteína CD52, presente en prácticamente todas las poblaciones de linfocitos B y T. Ha sido autorizado para su uso en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética. La acción inmunomoduladora del fármaco en la esclerosis múltiple parece centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de estos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas.

Los ensayos clínicos controlados han mostrado una eficacia significativamente superior a la del interferón beta 1a, tanto en términos de recaídas como de discapacidad acumulada. Desde el punto de vista toxicológico, el aspecto más relevante es la incidencia de eventos de tipo autoinmune, particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica inmune) y renal (nefropatía). Su posología (ciclos anuales) resulta especialmente atractiva, aunque la administración IV requiere de una monitorización estrecha. Los tratamientos actualmente disponibles para la esclerosis múltiple no son plenamente satisfactorios, tanto en eficacia como en seguridad clínica; sin embargo, no parece estar justificado optar como primera elección por el alemtuzumab en pacientes que se encuentren en una fase inactiva de la enfermedad, ni tampoco en aquellos que hayan sido capaces de estabilizar la enfermedad con alguno de los tratamientos actualmente disponibles.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune del sistema nervioso central, habitualmente de carácter *lentamente progresivo*, caracterizada por la presencia de múltiples *placas diseminadas de desmielinización*, distribuidas a lo largo del cerebro y la médula espinal. La enfermedad se caracteriza por múltiples y variados síntomas y signos de disfunción del sistema nervioso central, con remisiones y exacerbaciones recurrentes. En general, los que suelen manifestarse más precozmente son parestesias en una o más extremidades, el tronco o un lado de la cara; debilidad o torpeza de un miembro inferior o la mano; o trastornos visuales; debilidad muscular o fatiga inusual de un miembro, alteraciones leves de la marcha, dificultad en el control

vesical, vértigo y trastornos emocionales leves. El curso habitual de la enfermedad se caracteriza por la presencia de remisiones y recaídas, con alguna discapacidad acumulativa, y aunque dicha discapacidad física puede aparecer desde el inicio de la enfermedad, lo más frecuente que comience a manifestarse tras varios años de evolución.

También es denominada como **esclerosis en placas o diseminada**. Las placas son en realidad lesiones formadas por infiltrados de células, con desmielinización y gliosis (destrucción de células gliales, que constituyen el elemento fundamental del tejido neurológico de sostén). La enfermedad afecta especialmente a adultos jóvenes, en los que produce manifestaciones clínicas muy diversas. Además, tiene un curso variable, observándose frecuentemente brotes y periodos de remisión. Es

considerada como la causa de tipo no traumático más frecuente de invalidez o discapacidad neurológica del adulto joven en el mundo occidental.

El comienzo de la enfermedad sucede habitualmente entre los 16 y 50 años de edad, particularmente entre los 20 y los 40, y es dos veces más común en las mujeres, en las cuales suele comenzar más temprano. Es muy rara su aparición antes de los 10 años o después de los 70 años de edad. Se estima que afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo, aunque distribuidos de forma irregular; en este sentido, la región de menor prevalencia (<5 casos por 100.000 habitantes) es Asia central, mientras que en la mayoría de los países occidentales, especialmente los más desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, etc.), la prevalencia supera ampliamente los 30 casos por 100.000 habitantes. En la Unión Europea hay aproximadamente 500.000 pacientes, siendo la enfermedad más frecuente en el norte de Europa y menos común en el área mediterránea. En España hay aproximadamente unos 40.000 pacientes¹.

La esclerosis múltiple constituye la causa más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central. Se estima que la susceptibilidad de padecer esclerosis múltiple depende de la interrelación con factores ambientales en determinadas áreas geográficas y que parecen operar antes de la pubertad, con una predisposición heredada de tipo multigénico. Parece tratarse de una enfermedad **autoinmune**, es decir, producida por la reacción inmunológica contra elementos constitutivos del propio

¹ Federación Española para la Lucha contra la Esclerosis múltiple. http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/index.php

organismo, que son detectados – anómalamente – como antígenos extraños. Se ha propuesto que un auténtico antígeno, todavía desconocido pero probablemente de origen externo, actuaría mimetizando proteínas de la mielina de las neuronas. Ese antígeno se presentaría sobre la superficie de los macrófagos en combinación con moléculas de clase 2 del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad* (CMH). La resultante estimulación de los linfocitos T facilitadores (*helper*, Th₁) provocaría la expresión de LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*)² y de VLA-4 (*Integrin alpha4beta1*; *Very Late Antigen-4*), facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*, también conocido como CD54 o *Cluster of Differentiation 54*) y la VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1* o CD106), la principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio; actuando todos ellos sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el sistema nervioso central, donde atacarían a las células nerviosas y destruyendo específicamente su capa de mielina.

La destrucción de la mielina se debe a tres mecanismos complementarios:

- liberación de *Factor de Necrosis Tumoral alfa* (TNF α) por los linfocitos Th₁
- liberación de TNF α y de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y proteasas por parte de macrófagos activados
- activación de la cascada del complemento mediante anticuerpos

² LFA-1 pertenece a la superfamilia de las integrinas y participa en la adhesión firme de los leucocitos al endotelio de las zonas inflamadas durante el proceso de extravasación. Así mismo, está involucrada en la facilitación de la adhesión o la migración de las células T vírgenes y de memoria a los órganos linfoides secundarios.

Una de las causas propuestas es la infección por un virus latente (posiblemente herpesvirus o retrovirus humanos, como el HTLV-1, que causa la paraparesia espástica tropical) en la cual la activación vírica y su expresión desencadenan una respuesta inmune secundaria. Se considera, no obstante, que es más probable que infecciones comunes (tales como las producidas por virus del sarampión u otros similares) a una determinada edad desencadenen en personas susceptibles mecanismos de mimetismo molecular por los que presentarían una sensibilización cruzada contra la mielina. Por otro lado, la incidencia familiar y la asociación con ciertos alotipos HLA justifican la relativa susceptibilidad genética observada.

La esclerosis múltiple es, por consiguiente, una enfermedad básicamente desmielinizante, que conduce a la muerte neuronal desde las etapas iniciales de la enfermedad. Probablemente, esta pérdida neuronal es lo que contribuye decisivamente a la creciente discapacidad a la que se enfrentan los pacientes con esclerosis múltiple. Se caracteriza por la presencia de placas de desmielinización con destrucción de la oligodendroglía e inflamación perivenular diseminadas en el sistema nervioso central, especialmente en la sustancia blanca, con cierta especificidad por las columnas laterales y posteriores de la médula espinal, los nervios ópticos y las áreas periventriculares. También se encuentran afectadas las vías del mesencéfalo, la protuberancia y el cerebelo, al igual que la sustancia gris cerebral y medular.

El término *esclerosis* se debe a la sustitución de la mielina normal por una proliferación de astrocitos. El infiltrado rodea a los pequeños vasos venosos – de ahí el término *perivenular* – y está formado por linfocitos T CD8+, CD4+, células fagocitarias, linfocitos B y células plasmáticas (estas últimas en menor número), y puede haber edema. A medida que las vainas de mielina van degenerando, se hace más apreciable la proliferación de células fagocitarias (macrófagos/

microglia) y de astrocitos. Los cuerpos neuronales y los axones no suelen estar afectados, sobre todo en las lesiones recientes, pero posteriormente puede haber también destrucción axonal, principalmente en las vías largas, y gliosis fibrosa que produce esclerosis de los haces de fibras, lo que justifica la irreversibilidad observada de algunos síntomas.

La principal consecuencia de la destrucción de las vainas mielínicas es la alteración de la conducción de los impulsos nerviosos transmitidos por las fibras desmielinizadas. La velocidad de transmisión se hace más lenta y los estímulos no se transmiten correctamente o incluso no lo hacen en modo alguno. El grado de anomalía de la conducción puede variar dependiendo de circunstancias como la temperatura corporal, el ejercicio o la composición iónica del espacio extracelular. La sintomatología de la enfermedad depende de este fenómeno. En el caso concreto de la temperatura tiene consecuencias clínicas importantes, ya que la mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento de sus síntomas al aumentar la temperatura corporal. Se distingue actualmente cuatro variedades o formas clínicas de esclerosis múltiple:

- **Remitente-recurrente (RR).** Es el tipo más frecuente y afecta a más del 80% de las personas con esclerosis múltiple. En las fases iniciales puede no haber síntomas, a veces incluso durante varios años; sin embargo, a pesar de la ausencia de síntomas, sí se van produciendo lesiones inflamatorias en el sistema nervioso central. Los brotes son imprevisibles y pueden aparecer síntomas en cualquier momento – nuevos o ya conocidos – que pueden durar desde algunos días a varias semanas, desapareciendo posteriormente. Entre las recidivas no parece haber progresión de la enfermedad.
- **Progresiva secundaria (SP).** El grado de discapacidad persiste o incluso empeora entre brotes.

Puede aparecer después de una fase recurrente-remitente y se considera una forma avanzada de la esclerosis múltiple. Entre un 30% y un 50% de los pacientes que sufren inicialmente la forma recurrente-remitente desarrolla la forma secundaria progresiva, habitualmente entre los 35 y los 45 años. Se caracteriza por una progresión continua con o sin recaídas ocasionales, remisiones poco importantes y fases de estabilidad.

- **Progresiva primaria (PP).** Afecta al 10% de todos los pacientes. Se caracteriza por la ausencia de brotes definidos, pero hay un comienzo lento y un empeoramiento constante de los síntomas sin un periodo intermedio de remisión. No hay episodios de recidiva ni periodos de remisión, sólo fases de estabilidad ocasionales y mejorías pasajeras poco importantes.
- **Progresiva recidivante (PR).** Es la forma más atípica, con progresión desde el comienzo, aunque a diferencia de aquellos con la forma progresiva primaria (PP), hay brotes agudos claros, con o sin recuperación completa. Los periodos entre brotes se caracterizan por una progresión continua.

Existe una gran controversia sobre la existencia real de una quinta forma de esclerosis múltiple, la **benigna (B)**, que se caracterizaría por tener tan solo una recidiva inicial y, posiblemente, solo un brote adicional y una recuperación completa entre estos episodios, pudiendo transcurrir hasta 20 años hasta que se produzca una segunda recidiva, por lo que el proceso únicamente progresa de forma limitada. Para algunos especialistas, la forma benigna sería en realidad un cuadro **recurrente-remitente (RR)** sintomáticamente muy leve y con discapacidad mínima. No obstante, estos pacientes acaban progresando en su mayoría y experimentan deterioro cognitivo. Se estima que constituyen aproximadamente el 15% de todos los casos diagnosticados de esclerosis múltiple.

La forma sintomática de la enfermedad incluye una amplia variedad de síntomas y signos, entre los que resultan más frecuentes los mentales (apatía, alteración del juicio o inatención, etc.), los de pares craneales (especialmente oculares y acústicos), los motores (incremento de los reflejos tendinosos profundos, la combinación de espasticidad y ataxia cerebelosa puede llegar a ser totalmente incapacitante; además, las lesiones hemisféricas pueden producir hemiplejía), los sensitivos (parestias, entumecimiento y embotamiento de la sensibilidad) y los autónomos (urgencia urinaria, dificultad para la micción, retención urinaria parcial o incontinencia leve, estreñimiento, etc.).

En general, a los 5 años de la aparición de los primeros síntomas, algo más del 50% de los pacientes tiene algún tipo de afectación leve, en otro 40 % hay afectación moderada y en menos de un 10 % es grave; un 70% de los pacientes están en condiciones de trabajar habitualmente. No obstante, a los 15 años solo el 25-30% de los pacientes continúa con una afectación leve y un 50% requieren ayuda para caminar. A los 20 años, un 35% continúa en condiciones de trabajar y un 20% ha muerto como consecuencia de las complicaciones.

Más del 60% de los pacientes con esclerosis múltiple evidencia un deterioro de la movilidad, que aparece en todos los tipos de esclerosis, incluso en etapas tempranas; en este sentido, en España, un 42% de los pacientes con una antigüedad de diagnóstico de ≤ 5 años reportan dificultades en la marcha y un 53% pérdida de equilibrio. De hecho, la mayoría de los pacientes con valores ≥ 4 en la escala EDSS³ tienen problemas para caminar y dos de cada tres consideran que su vida familiar se ve significativamente afectada por sus problemas de movilidad.

La esclerosis múltiple produce globalmente una reducción media

de unos 9 años sobre la duración de vida en los varones y hasta de 14 en las mujeres. La esperanza de vida es de unos 25 años tras el comienzo de la enfermedad, aunque con notables variaciones interindividuales. En este sentido, la supervivencia depende sobre todo del grado de discapacidad existen en el paciente: sólo el 7 % de los enfermos que caminan han fallecido a los 10 años, mientras que asciende al 49 % para los que apenas se mantienen en pie y al 84 % para los encamados de forma permanente.

El pronóstico depende fundamentalmente del número de ataques, siendo un signo de mal pronóstico la existencia de una elevada frecuencia de recaídas durante los primeros años de enfermedad (la frecuencia media de ataques en los primeros años es de uno anual). Igualmente, el tipo de ataques es relevante para el pronóstico, ya que los síntomas primarios de tipo motriz, ataxia o problemas bulbares se asocian con peores pronósticos, mientras que si son de tipo visual, el pronóstico es más favorable.

Por el momento, no existe ningún **tratamiento** curativo de la enfermedad y sus objetivos consisten en reducir la gravedad y la frecuencia de las recaídas, limitar la discapacidad persistente, aliviar los síntomas y promover la reparación tisular. El tratamiento de elección para las recaídas agudas son los **corticosteroides**, atendiendo al carácter inflamatorio e inmunológico de la esclerosis múltiple. Reducen la intensidad y la duración de la recaída, probablemente reduciendo el edema, pero no afecta a la progresión de la discapacidad. No obstante, en la forma recidivante-remitente la tendencia es que la eficacia de los corticosteroides disminuya con el tiempo. Por otro lado, en los cuadros agudos graves resistentes a corticosteroides, se opta por un cambio de plasma en días alternos, medida que produce excelentes resultados en más del 40% de los pacientes afectados.

La **terapia modificadora de la enfermedad** se emplea únicamente en las formas recidivante-

³ Expanded Disability Status Scale; con valores de discapacidad progresiva de 0 (ausencia de discapacidad) a 10 (discapacidad absoluta).

remitente y en la secundariamente progresiva, pero no en la progresiva primaria. En la forma recidivante-remitente, este tratamiento busca reducir la frecuencia e intensidad de los ataques y prevenir la acumulación de discapacidad asociada con la transición a la forma secundariamente progresiva. Para ello, se emplean **terapias inmunomoduladoras**.

El **interferón beta 1a** es estructuralmente idéntico a la citocina humana, tanto en la secuencia de aminoácidos como en los restos glucídicos. Reduce en un tercio la tasa de recaídas, prolongando una media de cinco meses el tiempo transcurrido hasta la primera recaída. También incrementa de forma significativa el periodo transcurrido hasta la progresión sostenida de la enfermedad. Por su parte, el **interferón beta 1b** consiste en una leve variación molecular del interferón beta humano, difiriendo en un aminoácido y además no está glucosilado. En pacientes con forma recidivante-remitente, la administración de dosis subcutáneas de 8 MU cada dos días reduce en un 34% la tasa de recaídas, pero no parece reducir de forma significativa la acumulación de discapacidad. Por su parte, en pacientes con esclerosis múltiple secundariamente progresiva el tratamiento de dos años ha demostrado un significativo incremento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad, así como otros importantes beneficios, tales como el retardar la necesidad de utilizar silla de ruedas, reducir el consumo de corticosteroides y el número de hospitalizaciones.

El **glatirámero** es una mezcla de péptidos sintéticos formados por copolímeros de ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina, parcialmente acetilados. No se conoce su mecanismo de acción, aunque se ha sugerido que podría actuar como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la esclerosis múltiple, e inhibiendo el efecto de los antígenos anti-mielina del sistema nervioso central, al inhibir el efecto de los linfocitos T

autorreactivos. El acetato de glatirámero actúa sobre las células dendríticas, que tienen una intensa capacidad presentadora de antígenos, orquestando las respuestas Th₁ y Th₂. Es capaz de reducir en un 30% el número de recaídas, y la discapacidad resultante, en los pacientes con esclerosis múltiple de tipo remitente-recidivante. Sin embargo, no hay evidencia de que este tratamiento tenga efectos beneficiosos sobre la duración o gravedad de la recaída. Tampoco hay datos clínicos significativos en pacientes afectados con formas progresivas de la enfermedad.

El **fingolimod** es, previa transformación en el fosfato correspondiente, un modulador del receptor 1 de la esfingosina-1-fosfato (S1P), localizado en la superficie de los linfocitos y al que se une con alta afinidad, actuando como un antagonista funcional al inducir su desacoplamiento o internalización. Este proceso hace a los linfocitos insensibles al S1P, bloqueando así la señal bioquímica que induce la salida de los linfocitos desde los órganos linfoides y, en consecuencia, provoca una redistribución linfocitaria. Como consecuencia de ésta, se reduce la infiltración de los linfocitos al sistema nervioso central, y con ello reduce el riesgo de provocar inflamación y lesiones en el tejido nervioso en los pacientes con esclerosis múltiple.

Por su parte, el **fumarato de dimetilo** es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa el sistema del *factor nuclear eritroide-2 (Nrf2)*, que representa una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo. Las especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS) son radicales libres y peróxidos capaces de oxidar a numerosas sustancias; se forman espontáneamente como subproductos normales del metabolismo oxidativo y ejercen papeles decisivos en la señalización bioquímica celular. Cuando se generan en exceso o no son neutralizadas adecuadamente por los sistemas antioxidantes del propio organismo, pueden provocar daños sustancia-

les a las estructuras celulares en lo que se conoce como estrés oxidativo. De hecho, las ROS parecen estar íntimamente implicadas en la fisiopatología de la esclerosis múltiple, actuando como promotores de la migración de los leucocitos a través del endotelio vascular, responsables últimos del daño axonal y de la mielina de las vías nerviosas en la esclerosis múltiple. En este sentido, el fumarato de dimetilo ha demostrado tener un efecto protector neto sobre las neuronas y oligodendrocitos en la esclerosis múltiple. En términos clínicos, es equiparable al glatirámero.

El **natalizumab** es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente las moléculas de adhesión, uniéndose a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas humanas, evitando la penetración de los leucocitos al sistema nervioso central inflamado, facilitando con ello la reducción de la inflamación y de las lesiones neurológicas asociadas a la esclerosis múltiple. En este sentido, es capaz de reducir el número de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente, así como el riesgo de progresión de la discapacidad. Sin embargo, se ha mencionado la persistencia de anticuerpos inactivadores en el 6% de los pacientes, que anulan su actividad e inducen cuadros de hipersensibilidad. Aún más importante es que su uso ha sido asociado con la aparición – aunque excepcionalmente infrecuente: 1 caso por cada 2.000 pacientes tratados – de leucoencefalopatía multifocal (LMP), una enfermedad subaguda progresiva del SNC causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte. La sintomatología de la LMP es muy similar a un brote de esclerosis múltiple y el riesgo de desarrollar la enfermedad parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento.

Entre los **tratamientos inmunosupresores**, los fármacos más utilizados son la ciclofosfamida y la azatioprina. El fundamento de su aplicación la disminución de las células en rápida proliferación, entre

ellas las linfoides responsables de la destrucción de la mielina del SNC. Sin embargo, el uso de fármacos inmunosupresores en las formas progresivas más graves no ha mostrado un beneficio uniforme y tienen notables riesgos tóxicos. La ciclofosfamida puede ser beneficiosa en pacientes de menos de 40 años de edad, pero produce efectos tóxicos graves y su uso parece contar cada vez con menos partidarios. La azatioprina, por su parte, se ha utilizado mucho más que la anterior, porque sus efectos tóxicos son menos acusados y el manejo clínico es más sencillo; administrada sola o junto con corticoides orales en dosis bajas, ha demostrado una eficacia modesta en algunos aspectos clínicos como la rapidez de progresión o el número de recaídas, pero no en la discapacidad. Este leve beneficio es el principal motivo por justifica que continúe siendo un fármaco usado en pacientes con múltiples brotes o en rápida progresión. Otros fármacos inmunosupresores ensayados y con resultados más o menos decepcionantes (por su escasa eficacia o por su inaceptable toxicidad) han sido la ciclosporina, la mioxantrona, el clorambucilo, la cladribina y el metotrexato.

La **teriflunomida** es un agente inmunosupresor selectivo, que actúa fundamentalmente como un inhibidor del enzima mitocondrial *dihidroorotato deshidrogenasa* (DHODH), que cataliza un paso clave en la síntesis *de novo* de bases nucleicas pirimidínicas, esencial para la proliferación de los linfocitos B y T activados, implicados en la etiología autoinmune de la esclerosis múltiple. Ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con la forma remitente-recurrente. Se trata del estereoisómero Z del principal metabolito activo de la leflunomida, utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. Los datos clínicos muestran un nivel de eficacia modesto aunque clínicamente relevante, con diferencias con respecto al placebo similares a las observadas con otros agentes (glatirámico, interferón beta, etc.).

Desde el punto de vista de los tratamientos sintomáticos, el fármaco más relevante es la **fampridina**, un bloqueante de canales iónicos de potasio (K⁺) dependientes del voltaje que limita la fuga de iones potasio a través de dichos canales en los axones desmielinizados de los pacientes con esclerosis múltiple, prolongando la repolarización e intensificando el potencial de acción en las neuronas afectadas y, con ello, mejorando algunas de las funciones neurológicas perturbadas en estos pacientes, particularmente la marcha en pacientes adultos. No obstante, sus efectos clínicos son modestos y solo son observados en un tercio de la población susceptible de su uso; por otro lado, presenta un perfil toxicológico nada desdeñable, todo lo cual limita su potencial terapéutico.

ACCIÓN Y MECANISMO

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a CD52, una glucoproteína de membrana que se encuentra presente en más del 95% de los linfocitos B (CD19+) y T (CD3+); también está presente, aunque en menor proporción, en monocitos, macrófagos y linfocitos citolíticos (citotóxicos) naturales (*Natural Killers*, células NK). La unión del alemtuzumab con la CD52 activa la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular con los linfocitos B y T.

La acción inmunomoduladora del alemtuzumab en la esclerosis múltiple parece centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de estos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas. En este sentido, el origen de la esclerosis múltiple parece depender de la estimulación anómala de los linfocitos T facilitadores (*helper*, Th₁), que provocaría la expresión de LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) y

de VLA-4 (*Integrin alpha4beta1*; *Very Late Antigen-4*), facilitando la unión de dichos linfocitos T a moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1* o *CD54*) y la VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1* o *CD106*), la principal molécula responsable del incremento de la adhesión leucocitaria al endotelio; actuando todos ellos sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos, facilitando su migración a través del endotelio y su penetración en el sistema nervioso central, donde atacarían a las células nerviosas y destruyendo específicamente su capa de mielina.

El alemtuzumab ha sido autorizado para su uso en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

ASPECTOS MOLECULARES

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG_{1k}, con un peso molecular aproximado de 150 kD, producido por técnicas de ADN recombinante. Contiene seis regiones complementarias-determinantes derivadas de un anticuerpo monoclonal de origen murino de tipo IgG_{2a}.

Estructuralmente, el alemtuzumab está formado por dos cadenas peptídicas (*cadena ligera*) conteniendo 214 aminoácidos y con un peso molecular de 24 kD, junto con otras dos cadenas mayores (*cadena pesada*), con 450 aminoácidos y 49 kD. Estas cadenas se encuentran unidas por cuatro puentes o enlaces disulfuro (-S-S-) intercatenarios, dos de ellos entre una cadena pesada y otra ligera, y otros dos entre ambas cadenas pesadas; asimismo, existen otros doce enlaces disulfuro intracatenarios. Todo ello determina una macroestructura de tipo Y, característica de las inmunoglobulinas de tipo IgG₁. El aminoácido asparagina de la posición

301 (*Asn301*) de cada una de las dos cadenas pesadas se encuentra unido a una cadena glucídica, de ahí el carácter glucoproteico del alemtuzumab.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del alemtuzumab en la indicación estudiada han sido estudiadas en tres amplios ensayos clínicos, dos de fase III (*CARE-MS I y II*) y uno de fase II (*CAMMS223*), multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, ciegos y controlados con un comparador activo (interferón beta 1a). En todos los estudios se utilizaron dosis de interferón beta 1a de 44 µg SC dos veces por semana y de 12 o 24 mg/24 h de alemtuzumab IV en ciclos anuales (cinco días consecutivos el mes 0 y tres días consecutivos el mes 12), a lo largo de dos (*CARE-MS I y II*) o tres años (*CAMMS223*). Los pacientes presentaban esclerosis múltiple remitente recurrente confirmada, con un nivel de discapacidad no superior a 3 en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*; Escala Ampliada del Estado de Discapacidad).

La variable principal de eficacia estaba formada en los tres estudios por dos variables coprimarias⁴: Tasa de recaídas⁵ a lo largo del tratamiento, expresada como tasa anualizada por persona y año (TAR) y acumulación sostenida de discapacidad (ASD) durante seis meses⁶. Como variables secundarias se determinaron el porcentaje de pacientes sin recaídas durante

el estudio, la tasa de variación de la puntuación media de EDSS, el porcentaje de cambio en el volumen de las lesiones T2 hiperintensas determinadas por imagen de RMN⁷.

El primero de los estudios (*CARE-MS I*; *Cohen, 2012*) es un estudio de fase III de dos años de duración en el que se incluyeron a 581 pacientes con esclerosis múltiple no tratada previamente y que hubiera sido diagnosticada hace no más de cinco años. Las características demográficas y fisiopatológicas de los pacientes fueron: mediana de 32 años de edad, 65% mujeres, 95% de raza blanca, mediana de 70,5 kg de peso, 24,3 de índice de masa corporal (IMC); mediana de 2,0 puntos EDSS, de 1,6 años desde el primer episodio neurológico y de 2,0 episodios en el último año.

Los resultados mostraron una tasa anualizada de recaídas (TAR) de 0,39 (IC_{95%} 0,29 a 0,53) con interferón beta y de 0,18 (IC_{95%} 0,13 a 0,23) con alemtuzumab 12 mg, lo que supone una mejora del 55% (tasa de 0,45; IC_{95%} 0,32 a 0,63; $p < 0,0001$); por su parte, la proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad (ASD) durante seis meses fue del 11,12% (IC_{95%} 7,32 a 16,71) vs. 8,00% (IC_{95%} 5,66 a 11,24), con una reducción del 30% (tasa de 0,70; IC_{95%} 0,40 a 1,23; $p = 0,2173$, no significativa). En cuanto a las variables secundarias, la proporción de pacientes que no experimentaron ninguna recaída fue del 57% (IC_{95%} 51 a 66) vs. 78% (IC_{95%} 73 a 82), con una reducción del 55% (tasa de 0,45; IC_{95%} 0,33 a 0,61; $p < 0,0001$); la variación media de la puntuación EDSS fue de -0,14 (IC_{95%} -0,29 a 0,01) vs. -0,14 (IC_{95%} -0,25 a -0,02), sin diferencias. Finalmente, el porcentaje de cambio en el volumen de las lesiones T2 hiperintensas

fue de -6,5 vs. -9,3, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,3080$).

El segundo estudio (*CARE-MS II*; *Coles, 2012*) es también un estudio de fase III de dos años de duración, comparando el interferón beta 1a con alemtuzumab⁸; se incluyeron a 798 pacientes con esclerosis múltiple que había sido tratada anteriormente aunque insatisfactoriamente (se produjeron recaídas) y que hubiera sido diagnosticada hace no más de diez años. Las características demográficas y fisiopatológicas de los pacientes fueron: mediana de 34 años de edad, 67% mujeres, 90% de raza blanca, mediana de 74 kg de peso, 25,1 de IMC; mediana de 2,5 puntos EDSS, de 3,8 años desde el primer episodio neurológico y de 1,0 episodios en el último año.

Los resultados mostraron una tasa anualizada de recaídas (TAR) de 0,52 (IC_{95%} 0,41 a 0,66) con interferón beta y de 0,26 (IC_{95%} 0,21 a 0,33) con alemtuzumab 12 mg, lo que supone una mejora del 49% (tasa de 0,51; IC_{95%} 0,39 a 0,65; $p < 0,0001$); por su parte, la proporción de pacientes con acumulación sostenida de discapacidad (ASD) durante seis meses fue del 21,13% (IC_{95%} 15,95 a 27,68) vs. 12,71% (IC_{95%} 9,89 a 16,27), con una reducción del 42% (tasa de 0,58; IC_{95%} 0,38 a 0,87; $p = 0,0084$). En cuanto a las variables secundarias, la proporción de pacientes que no experimentaron ninguna recaída fue del 47% (IC_{95%} 40 a 55) vs. 65% (IC_{95%} 61 a 70); la variación media de la puntuación EDSS fue de 0,24 (IC_{95%} 0,07 a 0,41) vs. -0,17 (IC_{95%} -0,29 a -0,05), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Finalmente, el porcentaje de cambio en el volumen de las lesiones T2 hiperintensas fue de -1,2 vs. -1,3, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,14$).

El último de los estudios (*CAMMS223*; *Coles, 2008*) es, en

⁴ Se considera que el tratamiento tuvo éxito cuando se alcanzó al menos una de las variables coprimarias.

⁵ Se definió **recaída** como la aparición de un nuevo síntoma neurológico o empeoramiento de uno anterior, en ambos casos objetivados mediante examen neurológico.

⁶ La **acumulación sostenida de la discapacidad** supone el incremento de al menos un punto en la escala EDSS (1,5 si la puntuación basal era de 0) mantenido durante al menos seis meses.

⁷ Esta variación en las imágenes obtenidas mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) refleja el grado de desmielinización inflamatoria y el edema en las lesiones neurológicas, así como la gliosis esclerótica de las placas de esclerosis múltiple; en definitiva, es un indicador de la actividad patológica acumulada.

⁸ Un grupo de pacientes fueron tratados con dosis de 24 mg de alemtuzumab con carácter exploratorio, aunque la comparación global solo se hizo entre alemtuzumab 12 mg e interferón beta.

realidad, el más prematuro. Se trata de un estudio de fase II de tres años de duración (con una extensión posterior hasta cinco años), comparando el interferón beta 1a con dosis de 12 y 24 mg de alemtuzumab; se incluyeron a 334 pacientes con esclerosis múltiple que no había sido tratada previamente y que hubiera sido diagnosticada hace no más de tres años.

Los resultados mostraron que el alemtuzumab 12 y 24 mg redujo significativamente la tasa de acumulación sostenida de discapacidad en comparación con interferón beta 1a (8,5 y 9,5 vs. 26,2%), con una reducción del riesgo del 75% y 67% ($p < 0,001$), así como la tasa anualizada de recaídas (0,11 y 0,08 vs. 0,36), reduciendo el riesgo en un 69% y 79% ($p < 0,001$). La variación media de la puntuación EDSS fue de -0,32 y -0,45 vs. +0,38, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

El porcentaje acumulado en tres años de pacientes que no experimentaron recaídas ni empeoramiento en su discapacidad al cabo de tres años fue del 71,8% (IC_{95%} 63,1 a 78,8) con alemtuzumab (ambas dosis) vs. 42,6% (IC_{95%} 32,5 a 52,4) con interferón beta, reduciendo el riesgo en un 69% (tasa de riesgo de 0,31; IC_{95%} 0,20 a 0,46; $P < 0,001$). Esta reducción del riesgo fue especialmente marcada entre los pacientes con una puntuación EDSS basal ≥ 2 , con valores acumulados del 51,6% (IC_{95%} 43,2 a 60,7) con alemtuzumab vs. 27,2% (IC_{95%} 17,2 a 41,4) con interferón beta 1a (Coles, 2012a).

Al cabo de cinco años, el alemtuzumab redujo el riesgo de acumulación sostenida de discapacidad en un 72% y la tasa de recaídas en un 69%, en comparación con interferón beta. En concreto, la tasa anualizada de recaídas al mes 60 fue de 0,11 con alemtuzumab y de 0,35 con interferón beta 1a (Coles, 2012b).

Desde el punto de vista de la seguridad, el aspecto más relevante es la incidencia de eventos de tipo autoinmune, particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica

inmune) y renal, así como alteraciones celulares sanguíneas de las series roja y blanca, manifestados como anemia e incremento de la incidencia de infecciones; las reacciones en el punto de inyección son muy comunes. La experiencia acumulada de cinco años de tratamiento mostró una incidencia de infecciones graves del 7% con alemtuzumab y del 3% con interferón beta 1a, mientras que la de alteraciones tiroideas fue del 30 vs. 4% y la de trombocitopenia inmune fue del 3 vs. 0,9% (Coles, 2012b). La tasa de eventos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento es, en términos globales, del 94% con alemtuzumab vs. 73% con interferón beta 1a, siendo de grado ≥ 3 en el 30 vs. 23%, obligando a suspender el tratamiento en el 2,3 vs. 7,9%.

ASPECTOS INNOVADORES

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la glucoproteína CD52, presente en prácticamente todas las poblaciones de linfocitos B y T, lo que activa su citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular. Ha sido autorizado para su uso en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética. La acción inmunomoduladora del fármaco en la esclerosis múltiple parece centrarse en la depleción y en la repoblación posterior de linfocitos B y T, limitando el efecto de estos sobre las proteínas de la mielina de las neuronas.

Los ensayos clínicos controlados han mostrado que, en comparación con interferón beta 1a, el alemtuzumab es capaz de reducir entre un 50% y un 80% la tasa anualizada de recaídas – en comparación con el interferón beta – en pacientes con esclerosis múlti-

ple, tanto *naïve* – sin tratamiento previo – como en aquellos tratados insatisfactoriamente. Asimismo, mejora en un 40-70% la tasa de pacientes que presentan discapacidad sostenida, mejorando en una media de 0,4-0,7 puntos la puntuación EDSS. Todo ello se traduce en que 30-45% de los pacientes tratados con alemtuzumab experimentan de forma persistente una reducción de su discapacidad, mientras que esto solo lo consigue el 13-27% de los tratados con interferón beta 1a. Esta superioridad clínica parece mantenerse durante al menos cinco años.

Desde el punto de vista toxicológico, el aspecto más relevante es la incidencia de eventos de tipo autoinmune, particularmente de tipo tiroideo, trombocitopénico (púrpura trombocitopénica inmune) y renal (nefropatía); este tipo de efectos adversos son significativamente más comunes que con interferón beta. A pesar de ello, el porcentaje de tratamientos que son suspendidos por este motivo es inferior con alemtuzumab que con interferón beta; además, no parece que la realización de tratamientos de más de dos años con alemtuzumab hagan aflorar nuevos efectos adversos. Por otro lado, son muy comunes los efectos ligados a la administración IV del fármaco (urticaria, exantema, fiebre, etc.), aunque son fácilmente manejables.

Sin duda, la posología del alemtuzumab (ciclos anuales) resulta especialmente atractiva, aunque la administración IV requiere de una monitorización estrecha. Cualquier comparación en este sentido resulta obviamente favorable para el alemtuzumab: interferón beta requiere dos-tres dosis SC semanales, natalizumab una dosis IV mensual, glatirámero una dosis SC diaria, fingolimod y teriflunomida una dosis oral diaria, y fumarato de dimetilo dos dosis diarias.

Los tratamientos actualmente disponibles para la esclerosis múltiple no son plenamente satisfactorios, tanto en eficacia como en seguridad clínica. Sin embargo, no parece estar justificado optar como primera elección por el ale-

mtuzumab en pacientes que se encuentren en una fase inactiva de la enfermedad (que lleven más de un año sin presentar recaídas significativas), ni tampoco en aquellos que

hayán sido capaces de estabilizar la enfermedad con alguno de los tratamientos actualmente disponibles. En cualquier caso, el alemtuzumab ha demostrado reducir la progre-

sión neurológica de la enfermedad y facilitar su control clínico, aun a costa de producir un amplio e importante espectro de efectos adversos de tipo autoinmune.

VALORACIÓN

ALEMTUZUMAB	
► LEMTRADA® (Genzyme)	
Grupo Terapéutico (ATC): L04AA. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores selectivos.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	♣ ♣
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar.	↑

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

El alemtuzumab fue autorizado anteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2001 como *MabCampath®*, indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B en los que no se pudieran utilizar quimioterapia incluyendo fludarabina. Sin embargo, este medicamento fue retirado voluntariamente en agosto de 2012 por su laboratorio titular (*Genzyme Europe BV*), por motivos comerciales (*EMA, 2012*).

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al; 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; 380(9856): 1819-28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
- Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK; CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1786-801. doi: 10.1056/NEJMoa0802670.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al Alemtuzumab versus interferon β-1a in early relapsing-remitting multiplesclerosis: post-hoc and sub-set analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011; 10(4):338-48. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70020-5.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, Skoromets A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012; 78(14): 1069-78. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- European Medicines Agency (EMA). Lemtrada®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/563023/2013; EMEA/H/C/003718. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Mabcampath (Alemtuzumab). Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 14 August 2012; EMA/532364/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/08/WC500130945.pdf
- Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8(1): 31-45. doi: 10.1177/1756285614563522.