

ALEMTUZUMAB

Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente

**Informe realizado para la CURMP
Junio 2015**

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	7
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	8
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	23
7.- AREA ECONÓMICA	31
8.- EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	34
9.- AREA DE CONCLUSIONES.....	34
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	36

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Alemtuzumab

Autores / Revisores: Virginia García Jiménez. Servicio de Farmacia HVN

Tipo de informe: Actualizado. Se añade la última información disponible desde la publicación del informe realizado por el grupo Génesis

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ninguno. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a petición de la CURMP.

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

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Alemtuzumab 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml) solución concentrada para infusión.

Nombre comercial: Lemtrada®

Laboratorio: Genzyme Therapeutics Ltd.

Grupo terapéutico. Denominación: Agentes inmunosupresores Código ATC: L04

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Información de registro: Centralizado

Tabla 1. Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA -7,5% RD
Alemtuzumab 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml) solución concentrada para infusión	1	701018	7.215"

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud (2).

Definición	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.
Principales manifestaciones clínicas	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 leve.
Incidencia y prevalencia	La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son 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 habitantes. (3)

Evolución / Pronóstico	Puede evolucionar a una fase progresiva caracterizada por una degeneración neurológica con o sin brotes añadidos.
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Clásicamente, se han descrito cuatro tipos diferentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, en la actualidad tiende a hablarse de formas de EM que cursan con/sin brotes (episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).</p>
Carga de la enfermedad*	<p>No se dispone de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad. 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.</p>

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (2)

A continuación se clasifican los fármacos utilizados para Esclerosis Múltiple Remitente Recidivante según la evidencia clínica en cuanto a su eficacia. La calidad de la evidencia está estratificada según las directrices del grupo de trabajo GRADE. Los datos se han obtenidos de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención a las personas con Esclerosis Múltiple de la Agencia de Información, Evaluación y Calidad de Salud (2).

INTERFERÓN BETA: Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

Calidad moderada: En pacientes con EMRR, el IFN beta (INFB) ha mostrado eficacia en la reducción de la tasa de recaídas a los 2 años de tratamiento (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998 y PRISMS4 2001). Los ensayos mostraron una reducción del número de pacientes que presentaron incremento de la discapacidad a los 2 años (INFB MS 1993, MSCRG 1996, PRISMS 1998). No obstante, hay importantes pérdidas de seguimiento y si se analizaran los resultados de los pacientes que abandonaron los diferentes ensayos, el efecto del IFN en la reducción del número de pacientes con progresión desaparecería. Cabe señalar que no existen indicadores válidos de respuesta al tratamiento observándose gran variabilidad interindividual tanto en la respuesta como en el curso de la enfermedad.

ACETATO DE GLATIRÁMERO: Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

Calidad moderada: En los pacientes con EMRR, el tratamiento con Acetato de Glatirámico (AG) en comparación con placebo mostró una reducción significativa en el número de brotes o recaídas y en el porcentaje de pacientes libres de brotes, así como una disminución en la media de la puntuación de la EDSS. No obstante, no se modificó el riesgo de progresión de la enfermedad a los 24 ni a los 35 meses.

Calidad moderada: En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG comparado con IFN beta-1a no mostró diferencias significativas en el tiempo hasta el primer brote, ni en el número y volumen de lesiones activas en T2 o en el volumen de lesiones que realzan con gadolinio. Los pacientes tratados con IFN beta-1a tuvieron significativamente un menor número de lesiones que realzaron con gadolinio.

El AG comparado con IFN beta-1b tampoco mostró diferencias en la tasa anual de recaídas, ni en el porcentaje de pacientes libres de recaídas o en la progresión de la discapacidad a los 2 años. Sí se detectaron diferencias a favor de IFN beta-1b en el número acumulado de nuevas lesiones en T2, así como en el cambio de volumen de lesiones en T2 y en el volumen de lesiones que realzaron con gadolinio.

Calidad moderada: En pacientes con EMRR, el tratamiento con AG mostró una mayor proporción de nuevas lesiones cerebrales en el primer año que evolucionaron a agujeros negros a los 2 años comparado con IFN beta- 1b a dosis de 500 mcg, sin diferencias para la dosis de 250 mcg.

NATALIZUMAB: Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

Calidad moderada/alta: En los pacientes con EMRR, el natalizumab a una dosis de 300 mg cada 4 semanas redujo el número de pacientes que tuvieron al menos un recaída durante los 2 años de tratamiento y el número de pacientes que progresaron a los 2 años, en comparación con el placebo. El tratamiento con natalizumab también disminuyó el número de pacientes que mostraron una lesión que realza con gadolinio y la carga lesional en T2.

FINGOLIMOD: Esclerosis múltiple remitente recurrente o recidivante

Calidad moderada: En pacientes con EMRR, fingolimod a dosis de 1,25 y 0,5 mg vía oral ha mostrado una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas, así como un mayor porcentaje de pacientes libres de progresión a los 24 meses, en comparación con placebo. Respecto al efecto en la inflamación medida por Resonancia Magnética, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio y en el porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o aumentadas.

Calidad moderada: Comparado con IFN beta-1a, fingolimod oral presentó una menor tasa anual de recaídas y un porcentaje mayor de pacientes sin recaídas a los 12 meses. No hubo diferencias en relación con el porcentaje de pacientes sin progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, aunque sí se observaron variaciones en las puntuaciones EDSS. Asimismo, se encontraron diferencias en el número de lesiones que realzan con gadolinio y en el número de lesiones nuevas o que aumentan de volumen; así como en el porcentaje de pacientes sin lesiones que realzaron con gadolinio para ambas dosis y en porcentaje de pacientes sin lesiones nuevas o que aumentaron de volumen, solo para fingolimod 0,5 mg.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

En la tabla siguiente se exponen las alternativas disponibles para la misma indicación (4).

Tabla 3. Características comparadas con otros medicamentos similares

Nombre	TERIFLUNOMIDA (5)	DIMETILFUMARAT O (6)	ALEMTUZUMAB (1)	NATALIZUMAB (7)	FINGOLIMOD (8)	INTERFERÓN 1B (9)	INTERFERÓN 1A		ACETATO DE GLATIRAMERO (12)
Presentación	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película	TECFIDERA® 120mg y 240mg cáps. duras gastroresistentes	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml (10 mg / ml) solución para infusión	TYSABRI® 300 mg 1 vial Solución para perfusión	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas	BETAFERON®/EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas	REBIF® 44 y 22 12 jeringas (10)	AVONEX® 30mcg 4 jeringas (11)	COPAXONE® 28 jeringas
Posología	14 mg/día	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mantenimiento: 240mg/12h	12 mg/24 h durante 5 días en el mes 0 y 12mg/24h durante 3 días en el mes 12	300 mg /4 semanas	0,5 mg/día	8MUI/48 horas	22-44 mg 3 veces a la semana	30µg/semana.	20 mg/día
Indicación en FT	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante	Tratamiento de formas recidivantes de esclerosis múltiple	Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes muy activa para: ~ Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta ~ Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida.	Tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en pacientes con EMRR muy activa para: ~ Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta ~ Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida.	Indicado en EMRR en: - Pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años. -Pacientes con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos. -Pacientes con EMSP activa evidenciada con brotes.	Indicado en: -EMRR o EMSP en brotes (al menos 2 brotes en los últimos 2 años). -No en EMSP sin brotes activos	Indicado en EMRR en: - pacientes con al menos 2 recaídas en últimos 3 años sin evidencia de progresión continua en ese periodo. - Pacientes con un único episodio desmielinizante si fue lo bastante agudo como para requerir corticoides intravenosos.	Indicado en: -EMRR (al menos 2 brotes en últimos 2 años) -Paciente con primer episodio clínico bien definido con riesgo de EM clínicamente definida -No en EM progresiva
Eventos adversos	Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas, y parestesia.	Enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea y náuseas.	Náuseas, infección, urticaria, rash, prurito, fiebre y fatiga, linfopenia y leucopenia. Efectos secundarios relacionados con la glándula tiroides (incluyendo la glándula hiperactiva o poco activa tiroides o bocio y las	Infecciones, Urticaria, Cefaleas, Mareos, Vómitos, Náuseas, Temblores, Fiebre y Fatiga	Bradiarritmia, Prolongación intervalo Q-T, Infecciones, Edema macular, Incremento transaminasas	Síntomas pseudogripales, reacciones en el lugar de inyección (Enrojecimiento, hinchazón, decoloración, dolor, hipersensibilidad	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, Elevación de transaminasa, depresión, insomnio, Cefalea, diarrea, vómitos, reacción	Síntomas pseudogripales, episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular intensa. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas.	Reacciones en el lugar de inyección (Enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis). Reacción Inmediata Post-Inyección, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor

			condiciones autoinmunes)			y necrosis)	en el punto de inyección, síntomas pseudogripales		torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. dolor de espalda.
Vía administración	Oral	Oral	i.v.	i.v.	Oral	s.c.	s.c.	i.m. rotando el lugar de inyección	s.c.
Características diferenciales	<p>Obtener niveles de bilirrubina y transaminasas 6 meses antes del inicio de teriflunomida. Controlar los niveles de ALT mensualmente durante seis meses tras inicio de teriflunomida.</p> <p>Contraindicado en insuficiencia hepática grave.</p> <p>Teratógeno. Contraindicado en embarazo.</p>	<p>Administración 2 veces al día</p> <p>Riesgo de linfopenia</p>		<p>Asociado a un incremento del riesgo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Recomendado la determinación de anticuerpos anti-VJC.</p> <p>Administración mensual</p>	<p>Monoterapia</p> <p>Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis.</p> <p>Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto)</p> <p>Tratamiento modificador de la enfermedad</p>	<p>Requiere escalado inicial de la dosis.</p> <p>Contraindicado en hepatopatía grave descompensada.</p>		<p>Suspender en pacientes que desarrollen EMSP.</p>	<p>No en EM progresiva</p> <p>No contraindicado en pacientes con depresión</p>
				Segunda línea	Segunda línea	Primera línea	Primera línea	Primera línea	Primera línea.

EMRR esclerosis múltiple recurrente-recidivante, EMSP esclerosis múltiple secundaria progresiva

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. (1)

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 conoce por completo el mecanismo por el cual alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la EM. No obstante, las investigaciones sugieren efectos inmunomoduladores a través de la depleción y repoblación de linfocitos, incluyendo:

- Alteraciones en el número, las proporciones y las propiedades de algunos grupos de linfocitos tras el tratamiento
- Aumento de la representación de grupos de linfocitos T reguladores
- Aumento de la representación de linfocitos T y B de memoria
- Efectos transitorios en la inmunidad innata de los componentes (es decir, neutrófilos, macrófagos y linfocitos citolíticos naturales (natural killer))

La reducción en el nivel de células B y T circulantes por alemtuzumab y posterior repoblación podría reducir la posibilidad de recaídas que, finalmente, retrasan la evolución de la enfermedad (1).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple en recaída. Debido a su perfil de seguridad, debería reservarse para aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a dos o más tratamientos (14/11/2014).

EMA: Tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad activa definida por rasgos clínicos o de imagen. (25/09/2013)

AEMPS: LEMTRADA está indicado en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética 20/12/2013.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

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.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de alemtuzumab en niños con EM de 0 a 18 años de edad. No existe una recomendación de uso específica para alemtuzumab en niños de 0 a menos de 10 años para el tratamiento de la esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Mayores de 65 años:

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.

Insuficiencia renal y hepática:

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

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%.

En los estudios CAMMS223 y CAMMS324 que evaluaban dosis de 12 mg y 24 mg, las concentraciones observadas de alemtuzumab sugerían una proporcionalidad de las dosis en los ciclos 1 y 2. Cuando se compararon los datos de la exposición en pacientes anti-alemtuzumab negativos, se observó un aumento por debajo del esperado proporcionalmente.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

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). En el momento de su autorización, además se encontraba en marcha un estudio de extensión (CAMMS03409).

A continuación en la Tabla 4 se exponen los ensayos clínicos localizados en clinicaltrials.gov.

Tabla 4. Ensayos clínicos localizados en clinicaltrials.gov.

ECA	OBJETIVO PRINCIPAL	FASE	COMPARADOR	PACIENTES EXCLUIDOS CON TRATAMIENTO PREVIO	DURACION	NºPACIENTES	ESTADO
CAMMS223 (NCT00050778)	Tasa anual de recaídas (3 años) y Reducción del riesgo de Progresión sostenida de la discapacidad	2	Interferón beta 1a	inmunoterapia para EM excepto esteroides, incluyendo el tratamiento con interferones, la inmunoglobulina intravenosa, el acetato de glatiramer, y mitoxantrona.	3+2años	323	Activo, no reclutando.
CAMMS323 CARE-MS I (NCT00530348)	Tasa anual de recaídas (3 años) y Reducción del riesgo de Progresión sostenida de la discapacidad	3	Interferón beta1a	Excluidos todos los pacientes con tratamiento previo (excepto corticoides)	2 años	563	Completado
CAMMS324 CARE-MS II (NCT00548405)	Tasa anual de recaídas (3 años) y Reducción del riesgo de Progresión sostenida de la discapacidad	3	Interferón beta 1a	- Alemtuzumab, mitoxantrona, ciclofosfamida, cladribina, rituximab, cualquier fármaco en investigación o cualquier otro inmunosupresor (excepto corticoides). - Natalizumab, metotrexato, azotioprina o ciclosporina en los 6 meses previos.	2 años	798	Completado
IND 111746 (NCT01333358)	Estabilización de funcionamiento global neurocognitivo en EMRR a través del tiempo.	3	No controlado	- Alemtuzumab, mitoxantrona, ciclofosfamida, cladribina, rituximab, cualquier fármaco en investigación o cualquier otro inmunosupresor (excepto corticoides). - Natalizumab, metotrexato, azotioprina o ciclosporina en los 6 meses previos.	1,8 años	30	Activo
NCT01395316	Describir el mecanismo por el cual alemtuzumab protege el cerebro de la inflamación y cómo promueve la remielinización.	4	No controlado		2 años	En curso	En curso No reclutando.
NCT01624714	Cambio en el EDSS en 5 años. Cambio en MS Severity Scale en 5 años.	1	No controlado		5 años	En curso	En curso No reclutando.

EXTENSIÓN							
CAMMS03409 (NCT00930553)	Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo	3	No controlado		3 años	En curso	En curso No reclutando.
NCT02255656 Extensión del estudio CAMMS03409	Seguridad: estudio de incidencia, duración, gravedad y resolución de los efectos adversos más graves el fármaco, así como alteración de pruebas de laboratorio.	IIIB-V	No controlado		5 años	En curso	En curso No reclutando.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 5. Variables empleadas en los ensayos clínicos: CAMM323 y CAMM324			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Tipo de variable
Variable principal*	Índice anualizado de recaídas	Recaída: aparición de nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de éstos atribuibles a la esclerosis múltiple, con una duración de al menos 48 h, sin fiebre, después de al menos 30 días de estabilidad clínica, con un cambio objetivo en el examen neurológico auditado por un evaluador. El análisis de la recaída se basará en determinaciones llevadas a cabo por un grupo de evaluadores independiente, ciego.	Final
	Tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ~ 6 meses	El tiempo transcurrido hasta el inicio del SAD (acumulación sostenida de la discapacidad) se definió como un incremento de, al menos, 1 punto en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) a partir de un valor inicial de EDSS ~ 1,0 (1,5 puntos de aumento para pacientes con valor inicial de EDSS de 0) que se mantuvo durante 6 meses.	Subrogada
Variable secundaria a	% pacientes sin recaída	Porcentaje de pacientes que no han recaído en 2 años.	Final
	Cambios en EDSS	Mediana de variación desde el valor basal en EDSS. El cambio sobre el valor basal en la EDSS refleja cambios en la discapacidad con el tiempo. Lo aumentos sobre el valor basal representan un empeoramiento	Subrogada
	% cambios en el volumen de lesión hiperintensa en T2	Porcentaje de cambios desde el valor basal de en el volumen total de la lesión hiperintensa en T2 observada por RM. El volumen total refleja la desmielinización inflamatoria y el edema de lesiones activas de EM así como la gliosis esclerótica y placas de EM en estadio terminal y es indicativo de una actividad de la enfermedad acumulativa.	Subrogada
	Cambios en MSFC	Adquisición de discapacidad, medida por el cambio del valor inicial del test Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). El MSFC es una medida compuesta de discapacidad en pacientes con EM con componentes de deambulación, coordinación de brazos y destreza y función cognitiva.	Subrogada
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	
Variable secundaria a	% pacientes con algún evento adverso	Pacientes con al menos un evento adverso	
Variable secundaria b	% interrupción por evento adverso	Cualquier evento adverso que conduce a la interrupción de la medicación del estudio	
Variable secundaria c	% Evento adverso grave	Cualquier evento adverso grave	

*.Se declaraba que el estudio había tenido éxito si se cumplía al menos uno de las dos variables principales.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 6. 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 CAMM323 (14)

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

Variable	Alemtuzumab N (376)	Interferón beta 1a N (187)	Diferencia de medias (IC95%)	p
<i>Resultado principal</i>				
-Tasa anualizada de recaídas (a 2 años)	0,18 (0,13 a 0,23)	0,39 (0,2 a 0,53)	0,21(0,10 a 0,32)	0,0002
-Mediana de tiempo hasta la acumulación de discapacidad sostenida [ADS] ~ 6 meses	NA	NA	Hazard Ratio (IC95%)	0,2173
			0,70 (0,40 a 1,23)	
- Proporción de pacientes con ADS ~ 6 meses a los 24 meses (95% IC)	8%(6 a 11%)	11%(7 a 17%)	RAR (IC95%)	NNT
			3% (-2 a 8%)	-
Variables secundarias de interés: % de pacientes sin recaída a los 2 años. (95% IC)	78% (73 a 82%)	59% (51 a 65,5)	19% (6 a 32%)	5 (3 a 15)
Media de variación en EDSS desde el valor basal	-0,14(-0,25 a -0,02)	-0,14 (-0,29 a 0,01)	Diferencia de medias (IC95%)	p
			0(-0,19 a 0,19)	0,096
Media de variación MSFC desde el valor basal (DE)	0,15 (0,52)	0,07 (0,45)	0,08 (0,16 a -0,003)	0,060

NA: no alcanzada

Calculadora utilizada para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. **CASPe**.

Calculadora utilizada para variables continuas: **R.Saracho**

Tabla 7. 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 (15)**Breve descripción**

-Nº de pacientes: 628 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 \geq 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 glatirámico tras al menos 6 meses de tratamiento, puntuación en EDSS \geq 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: 39 pacientes (10 en el brazo de alemtuzumab 12 mg y 29 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
<i>Resultado principal</i>					
-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] \geq 6 meses	NA	NA	Hazard ratio (IC95%)		0,0084
			0,58 (0,38 a 0,87)		
- Proporción de pacientes con ADS \geq 6 meses a los 24 meses	13% (10 a 16%)	21% (16 a 28%)	RAR	HR (IC95%)	NNT= 12 (7 a 48)
			8% (2 a 15%)	-	
Variables secundarias de interés: % de pacientes sin recaída. (95% IC) (a 2 años)	65% (61 a 70)	47% (39,5 a 53,5)	18% (11 a 27%)	0,53 (0,41 a 0,69)	NNT= 6 (4 a 10) <0,0001
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)		0,0009

NA: no alcanzada

Calculadora utilizada para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. CASPe.

Calculadora utilizada para variables continuas: R.Saracho

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

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

Dosis de alemtuzumab

La dosis elegida para los estudios piloto 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 las observaciones empíricas de estos estudios se basó la selección de las dosis para el estudio CAMMS223 (16) (12 mg/día y 24 mg/día). La duración del segundo ciclo se calculó como el 60% de la del ciclo 1, sobre la base de que en el estudio piloto los linfocitos no habían vuelto a niveles basales a los 12 meses del ciclo inicial.

En el estudio CAMMS223 (16), 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.

Asignación aleatoria

En ambos ensayos los pacientes fueron aleatorizados a recibir alemtuzumab o IFNB-1a mediante un sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS). La asignación del tratamiento fue en una proporción de 2:1 para alemtuzumab 12 mg IFNB-1a en el ensayo CAMM323 y 2:2:1 para alemtuzumab 12 mg, alemtuzumab 24 mg o IFNB-1a en el ensayo CAMM324. Tras el cierre del brazo de alemtuzumab 24 mg los pacientes fueron aleatorizados a recibir alemtuzumab 12 mg o IFNB-1a en una proporción 2:1.

Seguimiento de los pacientes

En ambos ensayos se detallan las pérdidas de los pacientes en cada fase de ensayo en un diagrama de flujo según las recomendaciones del grupo CONSORT.

Análisis de los resultados

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. Tratándose de un ensayo de superioridad se considera un análisis correcto.

Enmascaramiento

Ambos ensayos son abiertos. Este diseño es justificado sobre la base de 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 el sesgo se realizó una evaluación de pacientes por medio de evaluadores enmascarados (neurólogos independientes y especialistas en EM). En ausencia de evaluador enmascarado, se consideró adecuado el análisis por evaluadores no enmascarados, que podían remitir evaluaciones de EDSS. 12 pacientes (2%) en el ensayo CAMM323 y 15 pacientes (3%) en el ensayo CAMM324 tuvieron una o más evaluaciones realizadas por un evaluador no enmascarado.

Comparabilidad inicial de los grupos

En ambos ensayos clínicos, los pacientes incluidos en las 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.

Variables

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

- *Tasa anualizada de recaída:* la Guía de EM realizada por la EMA (CPMP/EWP/561/98 (17)) considera que en pacientes con EMRR, las tasa de recaída puede estudiarse como variable principal de eficacia, aunque el número, duración o gravedad de los brotes no pueden ser interpretados como un sustituto de la progresión de la enfermedad y esto debe expresarse en consecuencia en el diseño del estudio. Además, considera que un resultado de discapacidad adecuado puede definirse por el empeoramiento sostenido de magnitud relevante, medida por EDSS como la escala más utilizada, y que deben realizarse dos exámenes consecutivos al menos con 6 meses de diferencia (17).

- *Tiempo hasta ADS \geq 6 meses.* La variable de eficacia más importante en la EM es la acumulación de la discapacidad, y su evaluación, por lo general, debe llevarse a cabo durante un periodo prolongado, de varios años. Los cambios en la progresión de la discapacidad en dos años, pueden ser aceptados como medida de eficacia, aunque sería altamente deseable evaluar si este efecto se mantiene a largo plazo (17). En este sentido, la variable medida puede resultar insuficiente para demostrar la eficacia del tratamiento estudiado sobre la evolución de la enfermedad, ya que considera un periodo de estabilización de la discapacidad de seis meses, y mide su consecución a lo largo de 24 meses. Por otra parte, se trata de una variable continua, medida como $\% \text{ tiempo event+}$ para la que no se alcanza la mediana en ninguno de los dos ensayos clínicos pivotales. En un análisis posterior de los resultados se expresa esta variable como la $\% \text{ proporción de pacientes con ADS} \geq 6 \text{ meses tras 24 meses de tratamiento+}$.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Ensayo CAMM323:

Comparador:

El IFNB-1a se considera como uno de los tratamientos de primera línea en los pacientes con EMRR (18). La pauta posológica es 44 g tres veces por semana por vía sc (10) y 22 g para los pacientes que no toleren dosis altas (10). Por lo tanto consideramos adecuada la selección del comparador.

Tiempo de tratamiento:

Según la Guía publicada por la EMA para el diseño de ensayos clínicos de fármacos en investigación para el tratamiento de la EM, la duración mínima de los ensayos clínicos para demostrar eficacia en esta patología es de dos años, lo que se corresponde con la duración de este ensayo clínico (17). Como se ha comentado, la evaluación de la principal variable de eficacia, que es la acumulación de discapacidad requiere periodos superiores de seguimiento.

Importancia clínica de los resultados:

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% 3 a 15) 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 \geq 6 meses, ni en la media de variación en EDSS desde el valor basal.

Características de los pacientes:

La población estudiada presenta características similares a los pacientes de nuestro medio. La edad media de diagnóstico de EM es 30 años, con un ratio de incidencia de mujeres frente a hombres de 2,3 y es una enfermedad más común en la raza blanca. Este es el perfil de los pacientes incluidos en el ensayo (14).

El perfil de los pacientes de este estudio es acorde al de una población de pacientes que recibe tratamiento de primera línea de la enfermedad, con una media de tiempo desde el diagnóstico de 2,1 años, y un EDSS de $2,0 \pm 0,8$.

Ensayo CAMM324:**Comparador:**

Según las recomendaciones actuales (18, 19) la estrategia a seguir cuando los pacientes fracasan a un primer tratamiento de EMRR es variada: se puede continuar con un mismo principio activo, cambiando la dosis o frecuencia de administración (interferón), cambiar a otro fármaco aprobado en primera línea (acetato de glatirámero), cambiar a un fármaco no aprobado (azatioprina) o bien realizar una escalada terapéutica a fármacos de segunda línea (natalizumab o fingolimod).

En el ensayo, los pacientes habían recibido al menos un tratamiento previo, con una mediana de tratamientos de 1 (1-4) en ambos brazos. De los pacientes del brazo de interferón beta 1a, 73 (36%) habían recibido como tratamiento previo interferón beta 1a a dosis de 22 o 44 μg . Estos pacientes ya habían fracasado al tratamiento con este fármaco por lo que recibirlo de nuevo podría ser una clara desventaja para este brazo de tratamiento. Las opciones de tratamiento más adecuadas para estos pacientes habrían sido: optimizar la dosis o pauta de interferón en caso de ser posible, cambiar a acetato de glatirámero o realizar un escalado terapéutico a un fármaco de segunda línea (fingolimod o natalizumab). Al no haberse hecho de esta forma, el grupo comparador estaba en una clara desventaja en cuanto a los resultados de eficacia que podían esperarse.

Tiempo de tratamiento:

Según la Guía publicada por la EMA (17), la duración mínima de los ensayos clínicos para demostrar eficacia en EM es de dos años, lo que se corresponde con la duración de este ensayo clínico.

Importancia clínica de los resultados:

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 6 pacientes (IC95% 4 a 10) 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 $\text{ADS} > 6$ meses, aunque se encontraron diferencias en esta variable, con un HR 0,58 (0,38 a 0,87). La proporción de pacientes con $\text{ADS} > 6$ meses a los 24 meses fue mayor con alemtuzumab, con un NNT=12 (7 a 48). 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.

Características de los pacientes:

El perfil de los pacientes incluidos en este ensayo es el de pacientes que reciben una segunda línea de tratamiento, con una media de tiempo desde el diagnóstico de 4,5 años, y un EDSS medio de $2,7 \pm 1,2$.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En los ensayos pivotaes la precisión diagnóstica de la Esclerosis Múltiple se basa en los siguientes parámetros:

- Para evaluar la variable principal, la tasa anual de recaídas se utilizan los CRITERIOS DE MCDONALDS (20) donde se define una recaída como la aparición de un nuevo signo o síntoma clínico o empeoramiento clínico de un signo anterior o síntoma que se había mantenido estable durante al menos 30 días y que persistió durante un mínimo de 24 horas con ausencia de fiebre.

- ESCALA EDSS (21) Escala expandida del estado de Discapacidad:

Las puntuaciones EDSS se determinaron en la visita basal, cada 3 meses y en las visitas no programadas cuando había existido una recaída.

- IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA:

La Resonancia Magnética se ha incorporado no sólo como método diagnóstico sino también como utensilio de seguimiento clínico y terapéutico. El uso de contraste paramagnético -gadolinio- ha supuesto un avance notable al permitir visualizar alteraciones de la barrera hematoencefálica y detectar de este modo la presencia de placas agudas. se recomienda la realización de una RM cerebral para confirmar el diagnóstico de EM según criterios de McDonald 2010 (20).

- ESCALA MSCF (22) Escala funcional compuesta de EM.

Se evaluó como variable secundaria. Escala de impacto de fatiga, que oscila de 0 a 160, las puntuaciones más altas indican una mayor fatiga.

Las puntuaciones MSCF se determinaron tres veces antes de la visita basal para reducir los efectos de la práctica y después cada 6 meses.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

- **Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH): Evaluación comparada de eficacia y seguridad** (23) (24). Julio 2013

Objetivo:

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia comparada de los fármacos empleados para el tratamiento de EMRR.

Metodología:

Se incluyeron ensayos clínicos comparativos de los siguientes fármacos: interferon beta-1a y 1b, glatiramer, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomida y alemtuzumab. Se realizaron comparaciones indirectas mediante comparaciones en red usando métodos Bayesianos. En los casos en los que fue posible se realizaron metanálisis directos.

Resultados:

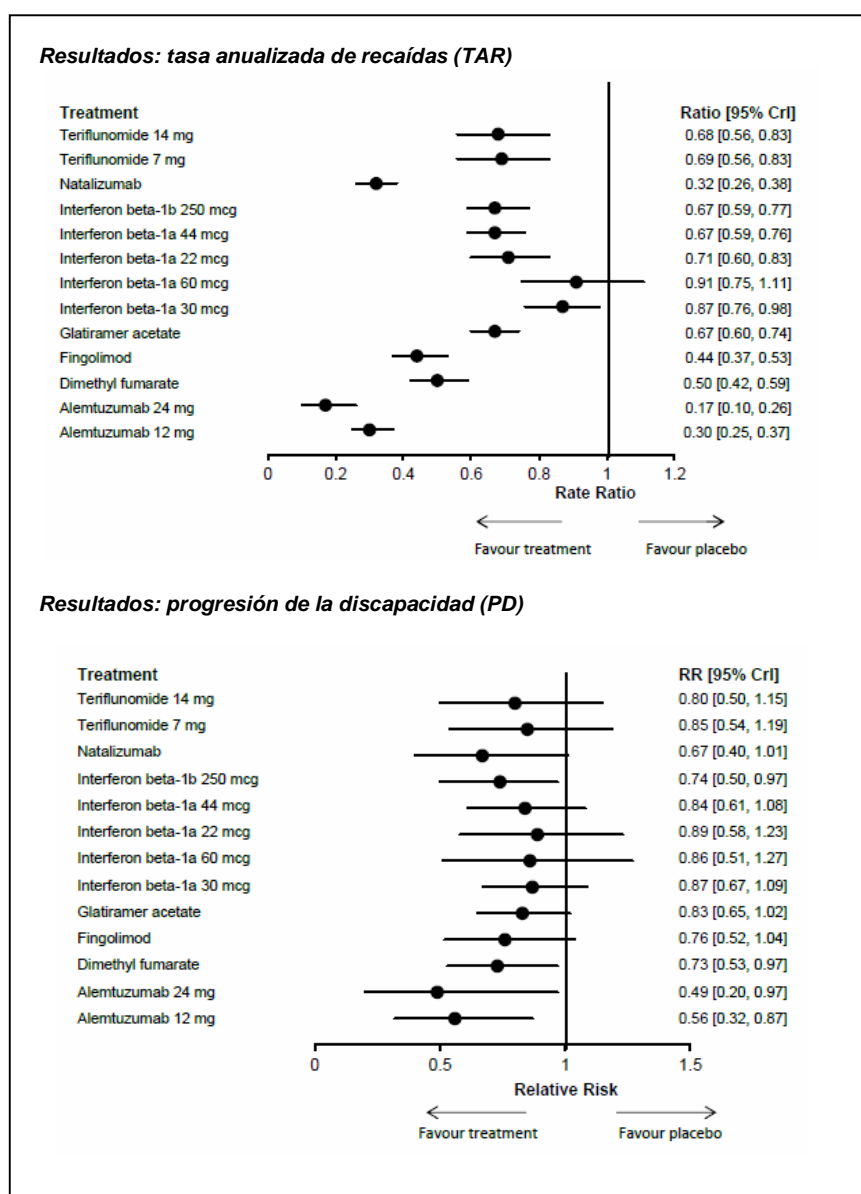
Se incluyeron tres ensayos clínicos que evaluaron alemtuzumab, dos de dimetilfumarato, tres de fingolimod, ocho de acetato de glatiramer, nueve de IFN beta 1a subcutáneo, nueve de IFN beta 1a intramuscular, cinco de IFN beta 1b, uno de natalizumab y dos de teriflunomida.

Comparación indirecta

Las variables seleccionadas para el metanálisis en red fueron la tasa anualizada de recaídas (TAR) y la progresión de la discapacidad (PD). Para la comparación indirecta respecto a la primera variable se incluyeron 27 ensayos clínicos, con un total de 16.998 pacientes. Para la evaluación de la progresión de la discapacidad se emplearon 19 ensayos clínicos (15.982 pacientes).

Los resultados de la comparación indirecta para ambas variables se muestran en la figura inferior.

Todos los tratamientos dieron como resultado una reducción de la TAR en comparación con placebo, a excepción de interferón beta-1a 60 mcg. Se identificaron tres segmentos de tratamientos con diferente nivel de actividad en términos de reducción de la TAR. 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 glatiramero, 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, demetilfumarato e IFN beta-1b 250 mcg demostraron ser más activos que placebo, con 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).

El meta-análisis de regresión del efecto sobre la progresión de la discapacidad, basado en la experiencia de tratamiento del paciente, no mostraron ningún cambio en la magnitud y dirección de la diferencia relativa tratamiento para cada tratamiento comparador.

Treatment	Base Case		Treatment History – Naïve*		Treatment History – Other**	
		95% CrI		95% CrI		95% CrI
Alemtuzumab 12 mg	0.56	(0.32, 0.87)	0.53	(0.3, 0.84)	0.65	(0.33, 1.07)
Alemtuzumab 24 mg	0.49	(0.2, 0.97)	0.46	(0.18, 0.94)	0.58	(0.22, 1.15)
Dimethyl fumarate 240 mg	0.73	(0.53, 0.97)	0.62	(0.35, 1)	0.75	(0.54, 1.01)
Fingolimod 0.5 mg	0.76	(0.52, 1.04)	0.66	(0.38, 1.04)	0.80	(0.54, 1.1)
Glatiramer acetate 20 mg	0.83	(0.65, 1.02)	0.77	(0.56, 1.02)	0.91	(0.64, 1.21)
Interferon beta-1a 30 mcg	0.87	(0.67, 1.09)	0.82	(0.6, 1.08)	0.97	(0.66, 1.29)
Interferon beta-1a 60 mcg	0.86	(0.51, 1.27)	0.81	(0.46, 1.25)	0.96	(0.53, 1.42)
Interferon beta-1a 22 mcg	0.89	(0.58, 1.23)	0.87	(0.56, 1.22)	1.02	(0.58, 1.45)
Interferon beta-1a 44 mcg	0.84	(0.61, 1.08)	0.80	(0.57, 1.07)	0.95	(0.6, 1.31)
Interferon beta-1b 250 mcg	0.74	(0.5, 0.97)	0.70	(0.47, 0.95)	0.85	(0.5, 1.19)
Natalizumab 300 mg	0.67	(0.4, 1.01)	0.54	(0.24, 1.02)	0.67	(0.4, 1.01)
Teriflunomide 7 mg	0.85	(0.54, 1.19)	0.70	(0.33, 1.21)	0.85	(0.53, 1.2)
Teriflunomide 14 mg	0.80	(0.5, 1.15)	0.66	(0.31, 1.16)	0.80	(0.5, 1.16)

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Se ha publicado un meta-análisis en red de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de múltiples tratamientos para EMRR (25).

Se consideraron ECA en pacientes con EM recidivante y con datos para el cálculo de los odds ratios para los resultados principales. 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. La magnitud del efecto se calculó mediante la aplicación de un modelo de efectos aleatorios.

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

Table II. Direct analysis results for comparing treatments for multiple sclerosis (MS) with placebo use by outcome.*

Treatment	MS Type	Analysis Type	Patients, No.	OR (95% CI)
Patients Free of Relapse				
Levamisole	RRMS	PP	41	6.00 (1.54–23.40)
Bovine myelin	RRMS	ITT	30	6.00 (1.17–30.73)
Fingolimod (5 mg)	RRMS	ITT	184	3.39 (1.61–7.14)
Natalizumab (300 mg)	RRMS	ITT	942	3.04 (2.29–4.03)
Fingolimod (0.5 mg)	RRMS	ITT	843	2.85 (2.15–3.78)
Rituximab	RRMS	ITT	104	2.62 (1.07–6.41)
Cladribine (3.5 mg PO)	RRMS	ITT	870	2.52 (1.86–3.41)
Interferon beta-1a (44 µg)	RRMS	ITT	371	2.47 (1.50–4.07)
Ibudilast (60 mg)	RRMS and SPMS	PP	198	2.43 (1.31–4.52)
Cladribine (5.25 mg PO)	RRMS	ITT	893	2.41 (1.79–3.24)
Interferon beta-1a (22 µg)	RRMS	ITT	376	1.93 (1.17–3.21)
Patients without Disease Progression				
Levamisole	RRMS	PP	41	11.7 (2.44–55.8)
Teriflunimide (14 mg/d)	RRMS and SPMS	ITT	118	3.59 (1.10–11.80)
Natalizumab (300 mg)	RRMS	PP	942	1.97 (1.43–2.72)
Interferon beta-1a (30 µg)	RRMS	PP	170	1.86 (1.01–3.42)
Cladribine (3.5 mg PO)	RRMS	ITT	893	1.55 (1.09–2.21)
Fingolimod (0.5 mg)	RRMS	ITT	843	1.49 (1.06–2.08)
Cladribine (5.25 mg PO)	RRMS	ITT	893	1.46 (1.03–2.06)
Patients without MRI Progression				
Intravenous immunoglobulin (0.4 g/kg)	RRMS	PP	13	27.00 (1.04–698.8)
Natalizumab (300 mg)	RRMS	ITT	942	7.89 (5.55–11.20)
Interferon beta-1a (44 µg)	RRMS	PP	366	5.01 (2.71–9.26)
Fumarate (240 mg TID)	RRMS	PP	108	4.86 (2.14–11.10)
Fingolimod (1.25 mg)	RRMS	PP	676	4.01 (2.86–5.61)
Fingolimod (0.5 mg)	RRMS	PP	709	3.79 (2.72–5.27)
Rituximab	RRMS	ITT	104	3.63 (1.48–8.90)
Teriflunimide (14 mg/d)	RRMS and SPMS	ITT	118	3.18 (1.46–6.93)
Interferon beta-1a (22 µg)	RRMS	PP	369	2.63 (1.38–5.00)
Patients with Adverse Events				
Levamisole	RRMS	PP	41	80.6 (4.26–1523.75)
Ustekinumab (180 mg)	RRMS	ITT	99	4.54 (1.18–17.40)
Fumarate (120 mg TID)	RRMS	PP	129	4.52 (1.56–13.08)
Fumarate (240 mg TID)	RRMS	PP	128	2.63 (1.05–6.60)
Cladribine (5.25 mg PO)	RRMS	ITT	889	1.90 (1.37–2.64)
Cladribine (3.5 mg PO)	RRMS	ITT	865	1.52 (1.10–2.09)

CI = confidence interval; ITT = intention-to-treat; MRI = magnetic resonance image; OR = odds ratio; PP = per protocol; RRMS = relapsing-remitting MS; SPMS = secondary progressive MS.

*Only the significant ($P < 0.05$) treatments are shown (1 study per treatment). The treatments are sorted according to their significance and magnitude of effect size.

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).

Dos tratamientos mostraron una mejor respuesta en comparación con placebo (análisis directo) en los tres resultados de eficacia: **natalizumab** (300 mg) y **fingolimod** (0,5 mg). En la comparación de los tratamientos con interferón beta-1b (250 µg), el análisis reveló que ninguna terapia muestra mejores resultados de eficacia y que **alemtuzumab 12 y 24 mg**, que tienen un mejor resultado en dos de las variables: pacientes sin recaídas y pacientes sin progresión de la enfermedad.

Table III. Indirect analysis results for comparing each treatment with the reference treatment (interferon beta-1b [250 µg]) for treatments that produced significantly ($P < 0.05$) better response than did interferon beta-1b (250 µg).

Treatment	OR (95% CI)
Patients free of relapse	
Interferon beta-1a (44 µg) + methylprednisolone (200 mg/d PO)	10.77 (6.38-19.4)
Glatiramer acetate (20 mg) + albuterol	8.46 (5.63-12.71)
Alemtuzumab (24 mg)	7.61 (5.69-10.18)
Alemtuzumab (12 mg)	4.88 (3.99-5.96)
Levamisole	3.21 (2.10-4.90)
Interferon beta-1a (44 µg) + atorvastatin (20 mg)	3.13 (2.44-4.37)
Bovine myeline	3.13 (1.97-4.97)
Methotrexate (7.5 mg/d PO q1wk)	3.09 (1.84-5.18)
Interferon beta-1a (30 µg) + natalizumab (300 mg)	2.61 (2.21-3.08)
Natalizumab (300 mg) + glatiramer acetate (20 mg)	2.34 (1.70-3.23)
Pirfenidone	2.27 (1.40-3.70)
Glatiramer acetate (40 mg)	2.08 (1.47-2.95)
Fingolimod (5 mg)	1.94 (1.63-2.30)
Fingolimod (0.5 mg)	1.82 (1.51-2.20)
Fingolimod (1.25 mg)	1.75 (1.41-2.19)
Interferon beta-1a (30 µg) + methylprednisolone (500 mg/d PO)	1.56 (1.08-2.24)
Patients without disease progression	
Levamisole	5.05 (2.67-9.53)
Glatiramer acetate (20 mg) + mitoxantrone (12 mg/m ²)	3.29 (1.58-6.83)
Alemtuzumab (24 mg)	2.79 (2.24-3.48)
Linomide (2.5 mg)	2.15 (1.23-3.75)
Pioglitazone + interferon beta-1a (30 µg)	1.90 (1.31-2.77)
Alemtuzumab (12 mg)	1.90 (1.47-2.46)

CI = confidence interval; OR, odds ratio.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

1) **Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH). Recomendaciones de uso (23). Octubre 2013**

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. No se incorporan a este esquema de tratamiento alemtuzumab y teriflunomida por no haber sido aprobado su uso en Canadá, aunque están incluidos en el estudio de evaluación comparada de eficacia y seguridad.

Table 10: Relative Risk of Disability Progression Across Treatments

Drug/Comparator	RR of Sustained Disability Progression	2.5% CR	97.5% CR
Alemtuzumab 12 mg	0.557	0.321	0.865
Alemtuzumab 24 mg	0.494	0.199	0.966
Dimethyl fumarate 240 mg (Tecfidera)	0.734	0.528	0.974
Fingolimod (Gilenya)	0.763	0.521	1.036
Glatiramer acetate (Copaxone)	0.829	0.647	1.024
Interferon beta-1a 30 mg (Avonex)	0.868	0.668	1.091
Interferon beta-1a 22 mcg (Rebif)	0.889	0.577	1.231
Interferon beta-1a 44 mcg (Rebif)	0.836	0.613	1.083
Interferon beta-1b 250 mg (Betaseron)	0.744	0.504	0.967
Interferon beta-1b 250 mg (Extavia)	0.744	0.504	0.967
Natalizumab (Tysabri)	0.673	0.404	1.007
Teriflunomide 7 mg	0.847	0.535	1.192
Teriflunomide 14 mg	0.803	0.499	1.150

CrI = credible interval ; mg = milligram; RR = relative risk.
Source: CADTH Systematic Review.

Table 11: Relative Rates of Annual Relapse Across Treatments

Drug / Comparator	RR of Annual Relapse Rate	2.5% CR	97.5% CR
Alemtuzumab 12 mg	0.307	0.250	0.373
Alemtuzumab 24 mg	0.169	0.106	0.266
Dimethyl fumarate 240 mg (Tecfidera)	0.506	0.437	0.590
Fingolimod (Gilenya)	0.443	0.375	0.525
Glatiramer acetate (Copaxone)	0.684	0.612	0.757
Interferon beta-1a 30 mg (Avonex)	0.864	0.766	0.974
Interferon beta-1a 22 mcg (Rebif)	0.707	0.604	0.831
Interferon beta-1a 44 mcg (Rebif)	0.678	0.599	0.758
Interferon beta-1b 250 mg (Betaseron)	0.700	0.620	0.783
Interferon beta-1b 250 mg (Extavia)	0.700	0.620	0.783
Natalizumab (Tysabri)	0.315	0.263	0.378
Teriflunomide 7 mg	0.784	0.628	0.965
Teriflunomide 14 mg	0.743	0.592	0.924

CrI = credible interval; mg = milligram; RR = relative rate.
Source: CADTH Systematic Review.

- 2) **UP TO DATE (26):** Aunque su papel exacto en el manejo de la EMRR aún no se ha resuelto, alemtuzumab probablemente será utilizado como un agente de segunda línea para los pacientes con EMRR que tienen una respuesta inadecuada al tratamiento con interferones y glatiramer. El papel que alemtuzumab va a jugar en el contexto de los otros nuevos agentes modificadores de la enfermedad (por ejemplo, fingolimod, teriflunomida, y BG-12) todavía está sin definir. La terapia con alemtuzumab requiere una vigilancia de reacciones infusionales y la profilaxis de infecciones por virus herpes y de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. También es necesario realizar una vigilancia prolongada de la supresión de la médula ósea, infecciones y enfermedades autoinmunes como la trombocitopenia inmune".
- 3) **NICE (31):** Para el tratamiento de la EM RR en base al análisis coste efectividad, ni beta-interferon, ni acetato de glatirámico están recomendados para el tratamiento de pacientes con EM en Inglaterra y Gales. El dimetil fumarato y la teriflunomida están recomendados si no existe una evolución rápida de la enfermedad y se ofrece un descuento (no público). Alemtuzumab puede emplearse según indicaciones de ficha técnica (tras descuento no público). Fingolimod si se incrementa la frecuencia de las recaídas o se experimenta una recaída grave pese al tratamiento con beta interferon (tras descuento no público). Por último Natalizumab está recomendado únicamente en las formas de rápida y grave

evolución, definida como 2 o más recaídas incapacitantes en 1 año, o 1 ó más lesiones captantes de gadolinio en RMN o incremento de una lesión en T2 respecto RMN anterior.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para elaborar este apartado, se ha consultado los 3 ensayos pivotaes.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio realizado hasta la comercialización, se observó que en los distintos grupos alemtuzumab e interferón beta 1a presentaron eventos adversos un 97,5% y 94,6% respectivamente (EPAR).

Se observaron eventos adversos graves en 18,3% en ambos grupos y, eventos que condujeron a la discontinuación de la medicación del estudio en el grupo de alemtuzumab 12 mg ocurrió en un 0,4% y en el grupo con interferón beta 1a en un 4,4% (EPAR).

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 (EPAR).

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 8-11 se expone la incidencia comparada de eventos adversos. Los datos descritos reflejan la exposición a alemtuzumab 12 mg en 811 pacientes para la indicación EMRR al menos expuestos durante 104 semanas en un estudio controlado.

Tabla 8.

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.

Ver descripción en la tabla 6.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Alemtuzumab 12 mg N (376)	Interferón beta 1a N (187)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NNT (IC 95%)
--	------------------------------	-------------------------------	--------------	---	--------------------

% pacientes con algún efecto adverso	361 (96%)	172 (93%)	4,0% (-0,3 a 8,4%)		
% interrupción por efecto adverso	5(1,3%)	11 (5,9%)	-4,6(-8,1%a -1,0%)		NNT 22 (13 a 100)
% Efecto adverso grave	69 (18,3%)	27 (14,4%)	3,9 (-2,5% a 10,3%)	-	

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

Tabla 9.

Referencia: 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.

Ver descripción en la tabla 6.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Alemtuzumab 12 mg N (376)	Interferón beta 1a N (187)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	NNH o NNT (IC 95%)
-Reacciones infusionales	338 (90%)	0	90% (87 a 93%)	1 (1 a 1)
-Reacciones infusionales graves	12(3,2%)	0	3,2% (1,4 a 5%)	31 (20 a 71)
-Infecciones	253(67%)	85 (45%)	22% (13 a 30 %)	5 (4 a 8)
- Infecciones graves	7 (2%)	2 (1%)	1% (-1 a 3 %)	-
- Trastornos de tiroides	68(18%)	12 (6%)	12%(6 a 17%)	9 (6 a 16)
- Trastornos graves de tiroides	4(1%)	0	1% (0,0 a 2,1%)	94 (48 a 3.726)
- Cáncer de tiroides	2 (1%)	0	0,5% (-0,2 a 1,3%)	-
- Trastornos sanguíneos y linfáticos	66(18%)	36 (19%)	-2% (-8 a 5%)	-
-Toxicidad hepática	15(4%)	32 (17%)	-13%(-19 a -7%)	NNT=8 (6 a 14)
- Reacciones en el sitio de administración	19 (5%)	87 (47%)	-42% (-49 a -34%)	NNT=3 (3 a 3)
- Fatiga	50 (13%)	16 (9%)	5% (-0,5 a 10%)	-
- Síntomas gripales	11 (3%)	43 (23%)	-20% (-26 a -19%)	NNT=5 (4 a 8)
-Eritema en el sitio de inyección	0	46 (25%)	-30% (-4 a -18%)	NNT=4 (3 a 5)
- Cefaleas	86 (23%)	35 (19%)	4%(-3 a 11%)	-
- Recaída de EM	80 (21%)	73(39%)	-18% (-26 a -10%)	NNT= 6 (4 a 11)
- Rash	44 (12%)	7 (4%)	8,0% (3,7 a 12,2%)	13 (9 a 28)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

Tabla 10.

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL 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.

Ver descripción en tabla 7

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Alemtuzumab 24 mg N (161)	Alemtuzumab 12 mg N(435)	Interferón beta 1a N (202)	RAR (IC 95%)		NNH o NNT (IC 95%)	
				Alem 24 vs INFB1a	Alem 12 vs INFB1a	Alem 24 vs INFB1a	Alem 12 vs INFB1a
% pacientes con algún efecto adverso	159 (99%)	428 (98%)	191 (95%)	4%(1 a 8%)	3%(0,5 a 7%)	24 (13 a 167)	27 (14 a 201)
% interrupción por efecto adverso	6 (4%)	14(3%)	15(7%)	-4% (8 a 1%)	-4%(-8 a -0,2%)	-	NNT= 24 (13 a 500)
% Efecto adverso grave	30 (19%)	85 (20%)	44 (22%)	-3% (-11 a 5%)	-2% (-9 a 5%)	-	-

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

Tabla 11

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL 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.

Ver descripción en Tabla 7.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Alemtuzumab 24 mg N (161)	Alemtuzumab 12 mg N(435)	Interferón beta 1a N (202)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto		NNH o NNT (IC 95%)	
				Alem 24 vs INFB1a	Alem 12 vs INFB1a	Alem 24 vs INFB1a	Alem 12 vs INFB1a

-Reacciones infusionales	156 (97%)	393 (90%)	0	97% (94 a 99%)	90% (87 a 93%)	1 (1 a 1)	1 (1 a 1)
-Reacciones infusionales graves	5 (3%)	12 (3%)	0	3% (0,4 a 6%)	3% (1 a 4%)	32 (17 a 235)	36 (23 a 82)
-Infecciones	134 (83%)	334 (77%)	134 (66%)	17% (8 a 26%)	11%(3 a 18%)	6 (4 a 13)	10 (6 a 36)
-Infecciones graves	6 (4%)	16 (4%)	3 (1%)	3% (-1 a 6%)	3%(-0,2 a 5%)	-	-
- Trastornos de tiroides	31 (19%)	69 (16%)	10 (5%)	14% (7 a 21%)	11%(6 a 15%)	7 (5 a 14)	10 (7 a 16)
- Trastornos graves de tiroides	2 (1,2%)	2 (0,5%)	0	1,2 (-0,5 a 3%)	0,5% (-0,2 a 1,1%)	-	-
- Trastornos sanguíneos y linfáticos	25 (16%)	59 (14%)	28 (14%)	2%(-6 a 9%)	0%(-6 a 5%)	-	-
-Toxicidad hepática	5 (3%)	19 (4%)	13 (6%)	-3%(-8 a 1%)	-2%(-6 a 2%)	-	-
- Reacciones en el sitio de administración	17 (11%)	40 (9%)	56 (28%)	-17%(-25 a -9%)	-19%(-25 a -12%)	NNT=6 (4 a 11)	NNT=6 (4 a 9)
-Pirexia	47 (29%)	95 (22%)	18 (9%)	20% (12 a 28%)	13% (7a 18%)	5 (4 a 9)	8 (6 a 14)
- Fatiga	35 (22%)	81 (19%)	26 (13%)	9% (1 a 17%)	6%(-0,1 a 12%)	12 (6 a 101)	-
- Escalofríos	22 (14%)	35 (8%)	9 (4%)	10% (3 a 15%)	4% (-0,2 a 7%)	11(7 a 32)	-
- Dolor	16 (10%)	35 (8%)	8 (4%)	6% (1 a 11%)	4% (0,4 a 8%)	17 (9 a 167)	25 (13 a 251)
- Molestias torácicas	27 (17%)	33 (8%)	1 (<1%)	16% (10 a 22%)	7%(4 a 10%)	7 (5 a 10)	15 (11 a 23)
- Síntomas gripales	13 (8%)	31 (7%)	47 (23%)	-15%(-22 a -8%)	-16%(-22 a -10%)	NNT=7 (5 a 13)	NNT=7 (5 a 11)
-Eritema en el sitio de inyección	0	0	28 (14%)	-14% (-18,6 a -9,1%)	-14% (-18,6 a -9,1%)	NNT=7 (5 a 11)	NNT=7 (5 a 11)
-Cefaleas	102 (63%)	230 (53%)	36 (18%)	45% (36 a 55%)	35%(28 a 42%)	3 (2 a 3)	3 (3 a 4)
- Recaída de EM	53 (33%)	143 (33%)	99 (49%)	-16%(-26 a -6%)	-16%(-24 a -8%)	NNT=7 (4 a 17)	NNT=7 (5 a 13)
-Rash	96 (60%)	193 (44%)	99 (49%)	11% (0,4 a 21%)	-5% (-13 a 4%)	10 (5 a 251)	-
-Urticaria	43 (27%)	75 (17%)	2 (1%)	26% (19 a 33%)	16%(12 a 20%)	4 (4 a 6)	7 (5 a 9)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe.

-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

Interrupción del tratamiento por eventos adversos:

En ambos ensayos clínicos, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por aparición de eventos adversos fue mayor para INF beta-1a. Debe tenerse en cuenta que el efecto adverso más frecuente (47%) de INF beta-1a en el estudio de Cohen JA (14), y el segundo más frecuente (27%) en el estudio de Coles AJ (15) fue la reacción en el sitio de administración. Este tipo de reacciones puede conllevar el abandono de tratamiento, lo que, acompañado de la pauta de administración de alemtuzumab (un ciclo de tratamiento anual) podría suponer una de las explicaciones de la mayor frecuencia de interrupción del tratamiento con INF beta-1a.

Seguridad comparada con natalizumab:

Los efectos adversos más frecuentes descritos en los ensayos de natalizumab son infección urinaria, nasofaringitis, urticaria, cefaleas, vómitos, náuseas, fiebre, mareos, artralgias y temblores. Estos efectos adversos de natalizumab no difirieron en gran medida de los encontrados para IFN en el estudio SENTINEL (27). Este perfil de seguridad difiere del descrito anteriormente para alemtuzumab en comparación con IFN.

Como reacción adversa grave característica del fármaco, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (<1%). Esta enfermedad está causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimido y suele provocar una discapacidad grave o la

muerte. Se realizó una revisión por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (28) y se establecieron nuevas recomendaciones de uso y criterios de suspensión del fármaco ante la aparición de signos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Seguridad comparada con fingolimod:

Los efectos adversos más frecuentes (>10%) que aparecen en pacientes tratados con fingolimod son infecciones herpéticas y del tracto respiratorio, cefalea, fatiga y alteraciones asintomáticas en los niveles de enzimas hepáticas.

Entre los efectos adversos graves descritos para fingolimod se encuentran: alteraciones cardíacas, infecciones graves debidas principalmente al herpes simple, neoplasias y edema macular. La incidencia reacciones adversas graves fue de un 7% mientras que en con alemtuzumab 14,4% en el ensayo de pacientes sin tratamiento previo y 20% en el ensayo con pacientes pretratados.

En enero de 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA realizó una revisión del beneficio/riesgo de fingolimod (29). La conclusión de esta evaluación fue que el balance-beneficio riesgo es favorable, si bien se recomendó que para prevenir el posible riesgo cardiovascular, debían tenerse en cuenta nuevas recomendaciones de uso y llevarse a cabo una estrecha monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis. Posteriormente se llevó a cabo una revisión de los datos de los siete estudios realizados fingolimod y se ampliaron las recomendaciones de monitorización a los pacientes a los que se iniciaba el tratamiento tras interrupción o aquellos en los que tras administrar la 1º dosis presentan bradiarritmia que precise tratamiento farmacológico.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

La información se ha obtenido a partir de la ficha técnica de la EMA (1):

No se recomienda el uso de alemtuzumab en pacientes con formas no activas de la enfermedad o en aquellos que estén estables con su tratamiento actual. A los pacientes tratados con alemtuzumab se les debe suministrar el prospecto, la Tarjeta de Paciente y la Guía para el Paciente. Antes del tratamiento deberá informarse al paciente de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a un seguimiento de 48 meses tras la última administración del fármaco.

1 - Autoinmunidad

El tratamiento puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de enfermedades de origen autoinmune incluyendo: púrpura trombocitopénica inmune (PTI), trastornos de tiroides o, raramente, nefropatías (por ejemplo, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular). Se debe tener cuidado en pacientes con enfermedades autoinmunes previas distintas de la EM, aunque los datos disponibles sugieren que no se produce un empeoramiento de las enfermedades autoinmunes preexistentes tras el tratamiento con alemtuzumab.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Se han observado casos graves de PTI en aproximadamente un 1% de los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados en EM. En un ensayo clínico controlado en pacientes con EM, un paciente desarrolló PTI que no se detectó antes de la implementación de los requisitos de controles sanguíneos mensuales y falleció de hemorragia intracerebral. La aparición de PTI normalmente se ha dado entre 14 y 36 meses después de la primera administración. Los síntomas de PTI pueden incluir (pero sin limitarse a) tendencia a la formación de hematomas, petequias, sangrado mucocutáneo espontáneo (por ejemplo, epistaxis, hemoptisis), sangrado menstrual irregular o más abundante de lo normal. La hemoptisis puede ser también indicativa de enfermedad anti-MBG y debe realizarse un diagnóstico diferencial adecuado.

Antes de iniciar el tratamiento deben realizarse recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria completa y a partir de entonces a intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última perfusión.

Después de este periodo, las pruebas deben realizarse en base a los hallazgos clínicos sugestivos de PTI. Si se sospecha de PTI, debe realizarse un recuento sanguíneo completo de forma inmediata.

Si se confirma la aparición de PTI, deberá iniciarse rápidamente una intervención médica adecuada, incluyendo la consulta inmediata a un especialista.

Nefropatías

Se observaron nefropatías, incluyendo la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), en un 0,3% de los pacientes en los ensayos clínicos en EM y, normalmente, ocurrieron en los 39 meses siguientes a la última administración de alemtuzumab. En los ensayos clínicos, hubo dos casos de enfermedad anti-MBG. Ambos casos fueron graves, se identificaron pronto en los controles clínicos y de laboratorio y respondieron bien al tratamiento. Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir una elevación de la creatinina en suero, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en los ensayos clínicos, puede producirse hemorragia alveolar con la enfermedad anti-MBG. La hemoptisis puede ser también indicativa de PTI y debe realizarse un diagnóstico diferencial adecuado. Se debe recordar al paciente que debe estar alerta ante cualquier síntoma que pueda experimentar y que debe buscar consejo médico en caso de duda. La enfermedad anti-MBG puede provocar fallo renal con necesidad de diálisis y/o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser una amenaza para la vida si no se trata.

Antes de iniciar el tratamiento deben obtenerse niveles de creatinina en suero y, a partir de entonces, a intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última perfusión. Deben realizarse analíticas de orina con microscopía antes del inicio y a intervalos mensuales a partir de entonces hasta 48 meses después de la última perfusión. La observación de cambios clínicamente significativos respecto al nivel basal en la creatinina en suero, hematuria sin explicación y/o proteinuria requieren evaluación adicional para detectar nefropatías, incluyendo la consulta inmediata a un especialista. La detección y el tratamiento tempranos de las nefropatías pueden reducir el riesgo de resultados desfavorables. Después de este periodo, las pruebas deben realizarse en base a los hallazgos clínicos sugestivos de nefropatías.

Se desconoce el riesgo potencial asociado a la reinstauración del tratamiento con alemtuzumab después de la aparición de nefropatías.

Trastornos de tiroides

Se observaron trastornos autoinmunes de tiroides en un 36% de los pacientes tratados con alemtuzumab 12 mg en los ensayos clínicos en EM, en los 48 meses siguientes a la primera administración de alemtuzumab. La incidencia de acontecimientos tiroideos fue superior en los pacientes con antecedentes de trastornos de tiroides tanto en los grupos de tratamiento con alemtuzumab como con interferón beta 1a. En pacientes con trastorno de tiroides en curso, alemtuzumab debe administrarse si los posibles beneficios justifican los posibles riesgos. Los trastornos autoinmunes de tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

Antes de la autorización, ocurrieron acontecimientos graves en <1% de los pacientes. Sólo la enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), el hipertiroidismo y el hipotiroidismo ocurrieron en más de 1 paciente. La mayoría de los acontecimientos tiroideos fueron tratados con tratamiento médico convencional, aunque algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con alemtuzumab. Aunque la experiencia es limitada, en general los pacientes que volvieron a recibir tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos de tiroides. Debe valorarse

de forma individual la repetición del tratamiento con alemtuzumab teniendo en cuenta la condición clínica de cada paciente.

Antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces deben realizarse pruebas de función tiroidea, como los niveles de hormona estimulante del tiroides, hasta 48 meses después de la última perfusión. Después de este periodo, las pruebas deben realizarse basadas en los hallazgos clínicos que sugieran una disfunción del tiroides.

Debe además tenerse en cuenta que la enfermedad tiroidea supone un riesgo especial en el caso de mujeres embarazadas.

Citopenias

De forma poco frecuente, se han notificado citopenias autoinmunes como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en ensayos clínicos en EM. Los resultados de los recuentos sanguíneos completos deben utilizarse para detectar las citopenias. Si se confirma la aparición de una citopenia, debe iniciarse rápidamente una intervención médica adecuada, incluyendo la consulta a un especialista.

Reacciones asociadas a la perfusión (RAP)

En los ensayos clínicos controlados, las RAP se definieron como cualquier acontecimiento adverso ocurrido durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión de alemtuzumab. La mayoría podían deberse a la liberación de citoquinas durante la perfusión. La mayoría de los pacientes tratados con alemtuzumab en ensayos clínicos controlados en EM experimentaron RAP leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración del fármaco que, a menudo, incluyeron cefalea, erupción, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar torácico, erupción generalizada, taquicardia, dispepsia, mareo y dolor. En el 3% de los pacientes se produjeron reacciones graves que incluyeron casos de pirexia, urticaria, fibrilación auricular, náuseas, malestar torácico e hipotensión. Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la perfusión, pero tendrán tendencia a ser más severas o potencialmente una amenaza para la vida. Las reacciones atribuidas a anafilaxis se han notificado raramente, en contraste con las reacciones asociadas con la perfusión.

Se recomienda pretratar a los pacientes para mejorar los efectos de las reacciones a la perfusión. La mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos antes de, al menos, una perfusión de alemtuzumab. Los pacientes pueden sufrir RAP a pesar del pretratamiento. Se recomienda observar si hay reacciones durante la perfusión del fármaco y hasta 2 horas después de ésta.

Si se produjera una RAP:

- Administrar tratamiento sintomático adecuado según sea necesario.
- Si la perfusión no fuera bien tolerada, su duración podría extenderse.
- En caso de reacciones graves a la perfusión, debe considerarse la interrupción inmediata de la perfusión intravenosa. En los ensayos clínicos, fueron muy raras las reacciones graves o de anafilaxia que necesitaron la interrupción del tratamiento.

Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la perfusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia.

2 - Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71% de los pacientes tratados con alemtuzumab 12 mg en comparación con el 53% de los pacientes tratados con interferón beta-1a en ensayos clínicos controlados en EM de hasta 2 años de duración, y fueron predominantemente de intensidad leve a moderada. Las infecciones que se dieron con más frecuencia en los pacientes tratados con alemtuzumab que en los pacientes con IFNB 1a incluyeron nasofaringitis, infección del tracto

urinario, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, herpes oral, gripe y bronquitis. Se produjeron infecciones graves en el 2,7% de los pacientes tratados con alemtuzumab en comparación con el 1% de los pacientes tratados con IFNB-1a en ensayos clínicos controlados en EM. Las infecciones graves del grupo de alemtuzumab incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección dental. Las infecciones tuvieron, en general, una duración típica y se resolvieron con tratamiento médico convencional.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de alemtuzumab en pacientes con infección activa hasta que ésta esté completamente controlada.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario evaluar a todos los pacientes para detectar una posible infección activa o inactiva (%latente+) por tuberculosis, según la normativa local y se recomienda realizar pruebas anuales de detección del VPH a las pacientes. También debe iniciarse la profilaxis con un agente oral contra el herpes desde el primer día de tratamiento con alemtuzumab y hasta, como mínimo, 1 mes después de cada curso de tratamiento. En los ensayos clínicos se administró a los pacientes aciclovir 200 mg dos veces al día o equivalente.

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, deben tenerse en cuenta los posibles efectos combinados sobre el sistema inmunológico del paciente al considerar la administración de alemtuzumab ya que podría aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles sobre la relación de alemtuzumab con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) ya que los pacientes con infecciones crónicas o activas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse el cribado de pacientes con riesgo alto de infección por VHB y/o VHC antes de iniciar el tratamiento y se debe tener precaución en pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC ya que estos pacientes podrían estar en riesgo de daño hepático irreversible por la posible reactivación del virus como consecuencia de su estado preexistente.

3 - Malignidad

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con alemtuzumab en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se desconoce si alemtuzumab confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides.

4 - Vacunación

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos locales de inmunización al menos 6 semanas antes del tratamiento. No se ha estudiado la capacidad de las vacunas de generar respuesta inmune tras el tratamiento con alemtuzumab.

No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con vacunas víricas basadas en virus vivos tras un curso de tratamiento con alemtuzumab en los ensayos clínicos controlados en EM y no se deben administrar a pacientes con EM que hayan recibido recientemente un curso de tratamiento con este fármaco.

Vacunación y pruebas de detección de anticuerpos del virus de la varicela zóster:

Al igual que con cualquier medicamento modulador del sistema inmune, antes de iniciar un curso de tratamiento con alemtuzumab, los pacientes sin antecedentes de varicela o que no estén vacunados contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben realizarse pruebas de detección de anticuerpos del VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en los pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar el tratamiento. Para permitir el efecto total de la vacunación contra VVZ, posponga el tratamiento con alemtuzumab hasta 6 semanas después de la vacunación.

5 - Mujeres en edad fértil

Las concentraciones en suero fueron bajas o indetectables dentro de los 30 días, aproximadamente, después de cada curso de tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un curso de tratamiento con alemtuzumab y durante los 4 meses posteriores a ese curso de tratamiento.

6 - Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de alemtuzumab mujeres embarazadas. Sólo debe administrarse durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Se sabe que la IgG humana traspasa la barrera placentaria; alemtuzumab podría traspasar también la barrera placentaria y, por tanto, suponer un riesgo para el feto. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce si alemtuzumab puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la capacidad reproductora.

Las enfermedades de tiroides suponen un riesgo especial para las mujeres embarazadas. Si no se trata el hipotiroidismo durante el embarazo, aumenta el riesgo de aborto espontáneo y de que el feto resulte afectado con problemas como retraso mental y enanismo. En madres con la enfermedad de Graves, los anticuerpos receptores de la hormona estimulante del tiroides se pueden transmitir al feto en desarrollo y causar una enfermedad de Graves neonatal transitoria.

7 - Lactancia

Se detectó alemtuzumab en la leche y en las crías de ratones en periodo de lactancia. Se desconoce si alemtuzumab se excreta a la leche humana. No se puede excluir el riesgo para niños lactantes. Por tanto, la lactancia materna debe interrumpirse durante cada curso de tratamiento con alemtuzumab y durante 4 meses después de la última perfusión de cada curso de tratamiento.

8 - Fertilidad

No existen datos clínicos adecuados sobre seguridad sobre el efecto de alemtuzumab en la fertilidad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con alemtuzumab utilizando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un ensayo clínico controlado con pacientes con EM tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatirámico fue necesario interrumpir el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con alemtuzumab.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Tabla 15. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s

	AUBAGIO® 14 mg 28 comprimidos recubiertos con película TERIFLUNOMIDA**	TECFIDERA 120 Y 240 mg caps DIMETILFU MARATO	LEMTRADA® 12 mg VIAL ALMTUZUMAB	GILENYA® 0,5 mg 28 cápsulas FINGOLIMOD	TYSABRI® 300 mg vial NATALIZUMAB	BETAFERON®/ EXTAVIA® 8MUI 15 jeringas INTERFERÓN 1B	REBIF® 44 12 jeringas INTERFERÓN 1a	REBIF® 22 12 jeringas INTERFERÓN 1a	AVONEX® 30mcg 4 jeringas INTERFERÓN 1A	COPAXONE® 28 jeringas ACETATO DE GLATIRAMERO
Precio unitario (PVL+IVA -7.5%)	1.013,16 "	120 mg: 129,20 " 240 mg: 1.033,57 "	7.215 Ö	1.539,20 "	1.574 "	654,45 "	1.122,84 "	748,58 "	804,04 "	751,52 "
Posología	14mg / día	1ª semana: 120 mg/12h Resto: 240 mg/12h	Dosis carga: 12mg/día x 5 días Dosis segundo año: 12mg/día x 3 días	0,5 mg / día	300 mg iv/4 semanas	8 MUI / 48 horas	44 mcg / 3 veces semana	22 mcg / 3 veces semana	30 mcg / semana	20 mg / día
Coste día	36,18 "	1ª semana: 18,46" Resto: 36,91"	76,96 "	54,97 "	56,21 "	23,37 "	40,10 "	26,74 "	28,72 "	26,84 "
Coste tratamiento/año	13.171,08 "	13.436,41 "	Primer año: 36.075 " Segundo año: 21.645 " Coste/año: 28.860	20.064 "	20.462 "	8.507,85 "	14.596,92 "	9.731,54 "	10.452,52 "	9.769,76 "
Coste incremental	-15.689	-15.423,59	Referencia	-8.796	-8.398	-20.352	-14.263,08	-19.128,46	-18.407,48	-19.090,25

7.2.a Coste eficacia incremental. Datos propios

Asumiendo que la prevalencia de EM en España es de 1 caso por cada 1.000 habitantes, podemos asumir la existencia de 1.000 casos en el Principado de Asturias³² (sobrestimando el dato). Es difícil calcular el número de pacientes que tendrán que pasar a un tratamiento de segunda línea, y en qué casos de éstos se seleccionaría Alemtuzumab. Así que se plantea una aproximación a través de diferentes escenarios:

Proporción pacientes candidatos a 2ª línea con Alemtuzumab	Número de pacientes a nivel en la C.A.	Impacto presupuestario en la C.A*/año.	Incremento de coste producido respecto al tratamiento de esos pacientes con Natalizumab	Incremento de coste producido respecto al tratamiento de esos pacientes con Fingolimod
25%	250	7.215.000"	2.099.500"	2.199.000"
15%	150	4.329.000"	1.259.700"	1.319.400"
10%	100	2.886.000"	839.800"	879.600"
5%	50	1.443.000"	419.900"	439.800"

*Este coste se produciría en los dos primeros años. Luego está por determinar qué proporción de pacientes requerirían dosis adicionales, aunque no está oficialmente contemplada la administración de más de dos dosis.

7.2.b Coste eficacia incremental. Estudios publicados

A) Revisión sistemática y Comparaciones Indirectas. Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH), Evaluación comparada de eficacia y seguridad. (24). Julio 2013

El análisis farmacoeconómico se realizó únicamente con los tratamientos aprobados en Canadá, que excluía teriflunomida y alemtuzumab.

Sin embargo, sí se realizó un análisis de coste-utilidad exploratorio que incluyó teriflunomida y alemtuzumab. El precio de alemtuzumab no está disponible en Canadá por lo que se asume que sería el mismo que para el natalizumab. También se realizó un análisis de sensibilidad.

En análisis tomó como referencia el coste de acetato de glatiramer y dio como resultado 3 tratamientos dominantes, por resultar los más eficientes: acetato de glatiramer, IFN beta-1b y alemtuzumab 24 mg.

Tan solo alemtuzumab 24 mg resultó más eficiente que alemtuzumab 12 mg.

Tabla 16. Resultados del análisis exploratorio coste-utilidad. Incluyendo tratamientos emergentes.

Treatment	Total Cost	Total QALYs	versus glatiramer acetate			Sequential ICUR
			Incremental Cost	Incremental QALYs	ICUR	
Glatiramer acetate (Copaxone)	\$321,589	11.272	ref	ref	ref	
Interferon beta-1b (Extavia)	\$333,923	11.376	\$12,334	0.104	\$118,242	\$118,242
Alemtuzumab 24 mg	\$490,468	11.906	\$168,879	0.634	\$266,553	\$295,783
Dominated Treatments						
Interferon beta-1b (Betaseron)	\$347,292	11.376	\$25,703	0.104	\$246,411	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)
Interferon beta-1a 22 mcg (Rebif)	\$349,937	11.187	\$28,348	-0.085	dominated	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Interferon beta-1a (Avonex)	\$357,658	11.167	\$36,069	-0.105	dominated	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)

Dimethyl fumarate (Tecfidera)	\$361,688	11.442	\$40,099	0.170	\$236,518	extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24mg
Teriflunomide oral 7 mg	\$375,361	11.244	\$53,772	-0.028	dominated	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Teriflunomide oral 14 mg	\$375,782	11.299	\$54,193	0.027	\$2,037,065	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)
Interferon beta-1a 44 mcg (Rebif)	\$377,759	11.262	\$56,170	-0.010	dominated	dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Fingolimod (Gilenya)	\$416,414	11.422	\$94,825	0.150	\$632,608	extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24mg
Natalizumab (Tysabri)	\$482,436	11.580	\$160,847	0.308	\$522,472	extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24mg
Alemtuzumab 12 mg	\$490,896	11.759	\$169,307	0.487	\$347,578	dominated by alemtuzumab 24mg

B). Nice technology appraisal guidance 312. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis³⁰.

El comité evaluador considera que el coste incremental por cada AVAC ganado con Alemtuzumab respecto Acetato de Glatirámero oscila entre 13.600 y 24.500 libras (18.799-33.670"). El rango superior se alcanza suponiendo que Alemtuzumab pierde eficacia a lo largo del tiempo mientras que el comparador no. El inferior al suponer una disminución de eficacia de ambos. Por ello concluye que alemtuzumab es coste efectivo para el NHS.

En pacientes con alta actividad pese al tratamiento con beta-interferon el CEI por AVAC conseguido frente a fingolimod es de 8.900 libras (12.230"). En pacientes con enfermedad muy activa y de evolución rápida, Alemtuzumab domina a Natalizumab (más efectiva y menos cara).

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

El tratamiento con alemtuzumab se administra en un ciclo de 5 días consecutivos el primer año que requieren administración intravenosa. A partir del segundo año se administraría durante 3 días consecutivos. En este sentido puede aportar la comodidad de una sola secuencia de administración anual.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos.

La prevalencia de afectados en España se sitúa alrededor de los 46.000 casos. Las mismas cifras indican que el 70% de las pacientes son mujeres. Actualmente se sabe que la incidencia de la EM es de 4 a 8 casos por cada 10.000 habitantes (3).

En el tratamiento actual de la EM se dispone de fármacos que pueden considerarse de primera línea, IFN y acetato de glatiramer, y fármacos de segunda línea, fingolimod y natalizumab. De reciente comercialización son teriflunomida, dimetilfumarato y alemtuzumab cuyo posicionamiento en la patología está por definir.

Alemtuzumab se ha estudiado en dos ensayos clínicos fase III, en los que se comparó con IFN beta-1a, en pacientes con diferente perfil. En el primero de ellos (14), en pacientes sin tratamiento previo, alemtuzumab resultó más eficaz que INF beta-1a en la reducción de la tasa anual de brotes, aunque no existen diferencias en las variables que se midieron para evaluar la acumulación de discapacidad, ni en la variación de la puntuación EDSS respecto al valor basal, por lo que no es posible conocer la relevancia clínica de la reducción en el número de brotes.

En el segundo ensayo clínico fase III (15), alemtuzumab se comparó con INF beta-1a en pacientes que habían recibido tratamiento previo con IFN y/o acetato de glatiramer. La principal limitación de este estudio se encuentra en el comparador, que no resultó óptimo para aquellos pacientes en los que IFN no había resultado eficaz como primera línea de tratamiento. Alemtuzumab resultó más eficaz tanto en la reducción del número de brotes como en la progresión de la discapacidad, a pesar de que el tiempo de seguimiento de 24 meses puede resultar insuficiente para evaluar la eficacia sobre la evolución de la enfermedad.

En una comparación indirecta realizada por la Agencia Canadiense (CADTH) (24) alemtuzumab fue el tratamiento de mayor eficacia, tanto en la reducción de la tasa anual de recaídas como en el retraso de la progresión de la discapacidad, por encima de natalizumab y fingolimod.

En cuanto a la seguridad, alemtuzumab presenta peor perfil de seguridad comparado con INF beta-1a, principalmente por el desarrollo de reacciones infusionales, infecciones y trastornos del tiroides, incluidas las RAM graves en los tres casos. Este perfil de seguridad, en relación al que presentan fármacos que podrían ser una segunda línea, como natalizumab y fingolimod, también resultaría desfavorable.

Por lo tanto, alemtuzumab sería un tratamiento cuyo balance beneficio-riesgo vendría determinado por la situación clínica del paciente, resultando probablemente favorable en aquellos casos más graves de la enfermedad, en los que la evolución rápida de la enfermedad y/o la sintomatología puedan ser altamente incapacitantes. Estas situaciones podrían definirse como:

- *Pacientes con una presentación clínica de la enfermedad de evolución rápida*, definida como:

- 2 o más brotes incapacitantes en un año, con
- 1 o más lesiones captantes de gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

- *Pacientes con elevada actividad de la enfermedad*, según criterios clínicos (sintomatología altamente incapacitante) y de neuro-imagen (al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio).

En estos pacientes, actualmente está indicado el uso de natalizumab (7), como fármaco con mayor eficacia entre los actualmente disponibles. Alemtuzumab podría plantear una ventaja frente a natalizumab en los casos especialmente graves.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. EMA. Ficha técnica Alemtuzumab [Internet]. 2013 [consultada 5 Octubre 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
2. Arévalo Navinés. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [Internet]. 2012 [consultada el 16 Septiembre 2013]. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf
3. Fundación de Esclerosis Múltiple. Observatorio de Esclerosis Múltiple [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://observatorioesclerismultiple.com/esp/trabajar_con_la_em_cuales_son_mis_derechosij/realidad_de_la_esclerosis_multiple_en_espana_necesidades_y_calidad_de_vida/detalle.html#.UbHNV-dlj6s
4. Informe del grupo GÉNESIS de la SEFH y GHEMA de la SAFH. FINGOLIMOD en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#F
5. FDA. Ficha técnica AUDAGIO FDA [Internet]. 2012 consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf
6. FDA. Ficha técnica Dimetil-fumarato (TECFIDERA) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204063lbl.pdf
7. EMA. Ficha técnica Natalizumab [Internet]. 2011 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
8. EMA. Ficha técnica Fingolimod [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
9. EMA. Ficha técnica interferón beta 1b (EXTAVIA) [Internet]. [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf
10. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (REBIF) [Internet]. 2008 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf
11. EMA. Ficha técnica interferón beta 1a (AVONEX) [Internet]. 2007 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf
12. EMA. Ficha técnica acetato de glatirámico (COPAXONE) [Internet]. 2013 [consultada 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65983&formato=pdf&formulario=FICHAS>
13. EMA. Assessment report. EMA/563018/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 25 Sept 2013 [cited 2013 Sep 27]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf
14. 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.
15. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL 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.

16. Coles JA, Compston AS et al., Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2008 October: 359;17.
17. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. 1 June 2007.
18. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Oreja-Guevara C, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. Neurología. 2013;28(6):375- 378.
19. Servicio Andaluz de Salud, Consejería de Salud. Criterios de tratamiento en Esclerosis Múltiple. [consultado 15 Septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=/contenidos/gestionalidad/gasistencial/farmacia/protocolo/Criterios%20de%20tratamiento%20esclerosis%20multiple.pdf>.
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292- 302.
21. G. Izquierdo. Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante la utilización de escalas [Internet]. REV NEUROL 2003; 36 (2): 145-152; 2003 [consultada el 23 de Septiembre de 2013]. Disponible en: http://sid.usal.es/docs/F8/ART12584/evaluacion_clinica_esclerosis.pdf
22. National Multiple Esclerosis Society. Clinical study measure: MSFC. [consultada el 23 de Septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/ms-clinical-care-network/researchers/clinical-study-measures/msfc/index.aspx>
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH THERAPEUTIC REVIEW Octubre 2013 Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 02 de Junio de 2015] Disponible en: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH THERAPEUTIC REVIEW July 2013 Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis [Revised DRAFT] [Internet]. 2013 [consultada el 2 de Junio de 2015] Disponible en: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
25. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T et al. Network Analysis of Randomized Controlled Trials in Multiple Sclerosis. Clinical Therapeutics/. 2012 ;34(4): 857-869.
26. Tratamiento de la esclerosis múltiple. UpToDate; 2013. [Consultado: 18 de septiembre de 2013] Disponible en: <http://www.uptodate.com>
27. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, et al. Natalizumab plus Interferon beta-1^a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006;354:911-23).
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2010/02 21 de enero de 2010. Natalizumab (TYSABRI®) y leucoencefalopatía multifocal progresiva: actualización de la información. Consultado 16 oct 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/docs/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.pdf.
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. FINGOLIMOD (GILENYA®): SE AMPLÍAN LAS RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN. Fecha de publicación: 14 de enero de 2013. Consultado 16 oct 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_01-2013-gilenya.pdf
30. National Institute for Health and Care Excellence. Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312. Mayo 2014. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312>. Último acceso Junio 2015.
31. NICE Pathways. Consultado en Junio 2015. Disponible en: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis>

32. Datos prevalencia : UptoDate <http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?source=machineLearning&search=esclerosis+múltiple&selectedTitle=4~150§ionRank=1&anchor=H548438790#H548438790>

ANEXO 1

APARTADO 1 del informe modelo completo

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/ REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:
Junio 2015

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

ANEXO 2

Ensayo evaluado:

Referencia del ensayo evaluado: 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.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

Referencia del ensayo evaluado: Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL 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.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0

¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0	
(**) Sí= 1 / NO= -1	
Rango de puntuación: 0-5	
Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	