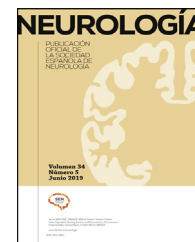




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Consenso de expertos sobre el uso de alemtuzumab en la práctica clínica diaria en España

J.E. Meca-Lallana^{a,*}, M. Fernández-Prada^b, E. García Vázquez^c, S. Moreno Guillén^d, S. Otero Romero^e, M. Rus Hidalgo^f, L.M. Villar Guimerans^d, S. Eichau Madueño^f, Ó. Fernández Fernández^g, G. Izquierdo Ayuso^h, J.C. Álvarez Cermeño^d, C. Arnal Garcíaⁱ, R. Arroyo González^j, L. Brieva Ruiz^k, C. Calles Hernández^l, A. García Merino^m, M. González Platasⁿ, M.Á. Hernández Pérez^o, E. Moral Torres^p, J. Olascoaga Urtaza^q, P. Oliva-Nacarino^r, C. Oreja-Guevara^s, R. Ortiz Castillo^t, A. Oterino^u, J.M. Prieto González^v, L. Ramió-Torrentá^w, A. Rodríguez-Antigüedad^x, A. Saiz^y, M. Tintoré^e y X. Montalbán Gairín^e

^a CSUR Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (IMIB-ARRIXACA), Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple, UCAM. Universidad Católica San Antonio, Murcia, España

^b Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, Hospital Vital Álvarez-Buylla, Mieres (Asturias), España

^c Servicio de MI-Infeciosas. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España

^d Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat), Servicio de Neurología/Neuroinmunología, Hospital Universitario Vall de Hebrón, Barcelona, España

^f Servicio de Neurología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^g Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^h Unidad de Investigación y Tratamiento de Esclerosis Múltiple, Hospital Vithas Nisa, Castilleja de la Cuesta (Sevilla), España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital General, Granada, España

^j Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón (Madrid), España

^k Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, IRBLLEIDA, Lérida, España

^l Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^m Servicio de Neurología, Unidad de Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España

ⁿ Hospital Universitario de Canarias, La Cuesta (Santa Cruz de Tenerife), España

^o Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^p Servicio de Neurología, Hospital Moisès Broggi y Hospital General de l'Hospitalet, Sant Joan Despí (Barcelona), España

^q Unidad de EM Hospital Universitario Donostia-Instituto de Investigación BIODONOSTIA, San Sebastián (Guipúzcoa), España

^r Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^s Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^t Unidad de Esclerosis Múltiple, Sanofi-Genzyme, Madrid, España

^u Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^v Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (La Coruña), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmecal@gmail.com (J.E. Meca-Lallana).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Meca-Lallana JE, et al. Consenso de expertos sobre el uso de alemtuzumab en la práctica clínica diaria en España. Neurología. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003>

^w *Unidad de Neuroinmunología y Esclerosis Múltiple Territorial de Gerona, Servicio de Neurología. Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Grupo Neurodegeneración y Neuroinflamación. IDIBGI, Facultad de Medicina. Universidad de Gerona, Gerona, España*

^x *Servicio de Neurología, Hospital Cruces, Baracaldo, España*

^y *Servicio de Neurología, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 27 de septiembre de 2019; aceptado el 4 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Alemtuzumab;
Eficacia;
Esclerosis múltiple;
España;
Práctica clínica
habitual;
Seguridad

KEYWORDS

Alemtuzumab;
Effectiveness;
Multiple sclerosis;
Daily clinical
practice;
Safety;
Spain

Resumen

Introducción: Alemtuzumab es un fármaco de alta eficacia aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos como tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente.

Objetivo: Elaborar un documento de consenso sobre el manejo de alemtuzumab en la práctica clínica habitual, que sea de aplicación en el ámbito español.

Desarrollo: Un grupo de expertos en esclerosis múltiple revisó las publicaciones disponibles hasta diciembre de 2017, de tratamiento con alemtuzumab y esclerosis múltiple. Se incluyeron trabajos sobre eficacia, efectividad y seguridad, despistaje de infecciones y vacunación, administración y monitorización. La propuesta inicial de recomendaciones fue desarrollada por un grupo coordinador con base en la evidencia disponible y en su experiencia clínica. El proceso de consenso se llevó a cabo en 2 etapas; se estableció como porcentaje inicial de acuerdo grupal el 80%. El documento final con todas las recomendaciones acordadas por el grupo de trabajo se sometió a revisión externa y los comentarios recibidos fueron considerados por el grupo coordinador.

Conclusiones: El documento aportado pretende ser una herramienta útil para facilitar el manejo del fármaco en condiciones de práctica clínica habitual.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain

Abstract

Introduction: Alemtuzumab is a highly effective drug approved by the European Medicines Agency as a disease-modifying drug for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Objective: A consensus document was drafted on the management of alemtuzumab in routine clinical practice in Spain.

Development: A group of multiple sclerosis specialists reviewed articles addressing treatment with alemtuzumab in patients with multiple sclerosis and published before December 2017. The included studies assessed the drug's efficacy, effectiveness, and safety; screening for infections and vaccination; and administration and monitoring aspects. The initial proposed recommendations were developed by a coordinating group and based on the available evidence and their clinical experience. The consensus process was carried out in 2 stages, with the initial threshold percentage for group agreement established at 80%. The final document with all the recommendations agreed by the working group was submitted for external review and the comments received were considered by the coordinating group.

Conclusion: The present document is intended to be used as a tool for optimising the management of alemtuzumab in routine clinical practice.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El aumento de opciones terapéuticas en esclerosis múltiple (EM) y su ascendente nivel de eficacia implican un incremento en la complejidad del manejo de aquellas, por lo que es necesaria la elaboración de documentos de consenso que uniformicen su uso y permitan una adecuada interpretación de su efectividad, monitorización y balance beneficio/riesgo.

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en septiembre del 2013 para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) como fármaco modificador del curso de la enfermedad¹ (fecha de comercialización: marzo de 2015).

La incorporación de alemtuzumab como fármaco de alta eficacia en la EM, su innovador modo de acción y administración, junto con el creciente y amplio manejo que precisa han derivado en la necesidad de realizar un profundo análisis en relación con su uso. Hasta la fecha, varios autores han publicado recomendaciones y guías sobre aspectos concretos del manejo de alemtuzumab²⁻⁵.

El objetivo principal del presente consenso es profundizar en el manejo práctico de alemtuzumab, en términos relacionados con la efectividad, tolerabilidad y manejo de los posibles efectos adversos, así como con la selección del tipo de pacientes candidatos. Este documento incluye recomendaciones basadas en la evidencia procedente de estudios observacionales, análisis de series de pacientes y recomendaciones de los expertos.

Mecanismo de acción

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce CD52, una molécula que se expresa abundantemente en los linfocitos T y B maduros, pero no en sus precursores, y que apenas se expresa en las células de la respuesta innata como granulocitos^{6,7}.

Alemtuzumab se une a las moléculas CD52 presentes en la membrana de los linfocitos circulantes en sangre periférica e induce su lisis por acción del complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos. Esto induce una intensa linfopenia en sangre, con menor efecto en órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos o el bazo, y sin apenas influencia en la médula ósea⁸. La preservación de los progenitores linfoides hace posible la reconstitución de las poblaciones linfocitarias hemáticas. Durante dicha reconstitución se produce una reprogramación de la respuesta inmunitaria nueva, originándose un aumento en la ratio de células reguladoras frente a las efectoras, un claro aumento de la producción de citocinas antiinflamatorias y una disminución de las proinflamatorias^{9,10}. Esto induce, en un alto número de pacientes, una estabilización prolongada o una mejoría de la enfermedad, aunque en ocasiones favorece la aparición de nueva enfermedad autoinmune. La preservación de la respuesta innata y el hecho de que los linfocitos no eliminados por el tratamiento¹¹ sean plenamente funcionales podrían relacionarse con la baja tasa de infecciones graves que aparecen tras el tratamiento con alemtuzumab.

En resumen, alemtuzumab produce una reducción de los linfocitos circulantes y una posterior repoblación, con un cambio de la respuesta inflamatoria patológica hacia un fenotipo más tolerogénico, lo que origina en un alto porcentaje de los pacientes una remisión prolongada de la enfermedad.

Desarrollo clínico de alemtuzumab

La eficacia y seguridad de alemtuzumab (12 mg) se han evaluado en 3 ensayos clínicos frente a interferón β -1a (44 mg) subcutáneo en pacientes con EMRR activa. Los 2 primeros ensayos incluían a pacientes no tratados previamente (estudio CAMMS223, fase II¹², 3 años de duración y estudio CARE-MS I, fase III¹³, 2 años de duración), mientras que el tercero se realizó en pacientes con una respuesta inadecuada al tratamiento previo (estudio CARE-MS II, fase III, 2 años de duración)¹⁴.

Eficacia de alemtuzumab

Eficacia en los ensayos aleatorizados

En estos 3 estudios el grupo tratado con 12 mg de alemtuzumab presentó una reducción significativa del riesgo de brotes en un 69%¹², 55%¹³ y un 49%¹⁴, respectivamente ($p < 0,001$), así como una reducción significativa del riesgo de progresión confirmada de la discapacidad (cocientes de riesgos 0,25; $p < 0,001$ ¹² y 0,58; $p = 0,008$)^{12,14} comparado con interferón β -1a (el estudio CARE-MS I mostró un cociente de riesgo de 0,70; $p = 0,22$)¹³. La [tabla A.1 del anexo A](#) muestra los resultados principales de los resultados clínicos y de resonancia magnética (RM) de los 2 estudios principales CARE-MS^{13,14}.

Eficacia a largo plazo en los estudios de extensión

En los estudios de extensión CARE-MS (5 años de seguimiento) la tasa de retención de pacientes fue del 96%¹⁵ y del 91%¹⁶ desde el inicio de la fase de extensión, y del 89%¹⁵ y del 82%¹⁶ desde el inicio de los estudios principales¹⁷. Estas tasas de retención proporcionan gran solidez a los datos de eficacia de alemtuzumab y contrastan con las observadas en estudios a largo plazo de otros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME)¹⁸⁻²⁰.

La reducción de la tasa anualizada de brotes se mantuvo a lo largo del tiempo y pasó de 0,18¹³ y 0,28¹⁴ al finalizar los estudios principales (año 2, tasa anualizada acumulada los años 0-2) a 0,16¹⁵ y 0,21¹⁶ en los estudios de extensión (año 5, tasa anualizada acumulada los años 3-5) ([fig. 1](#)).

Tras 5 años, un 94-95%^{15,16} de los pacientes se mantuvo libre de progresión confirmada de la discapacidad y un 33-43%^{15,16} mostró una mejora confirmada de la discapacidad, durante un periodo de 6 meses. Los datos mostraron un aumento en la proporción de pacientes con mejora confirmada del año 2 al 5 (en los años 2, 3, 4 y 5, MS-CARE I: 24, 28, 30 y 33%; MS-CARE II: 29, 35, 41 y 43%)^{15,16}.

El examen con RM (imágenes potenciadas en T2 y en T1 con gadolinio) en los estudios de extensión mostró una ausencia de nuevas lesiones o empeoramiento de las previas en más del 75% de los casos, en todos los estudios^{15,16} ([fig. 1](#)).

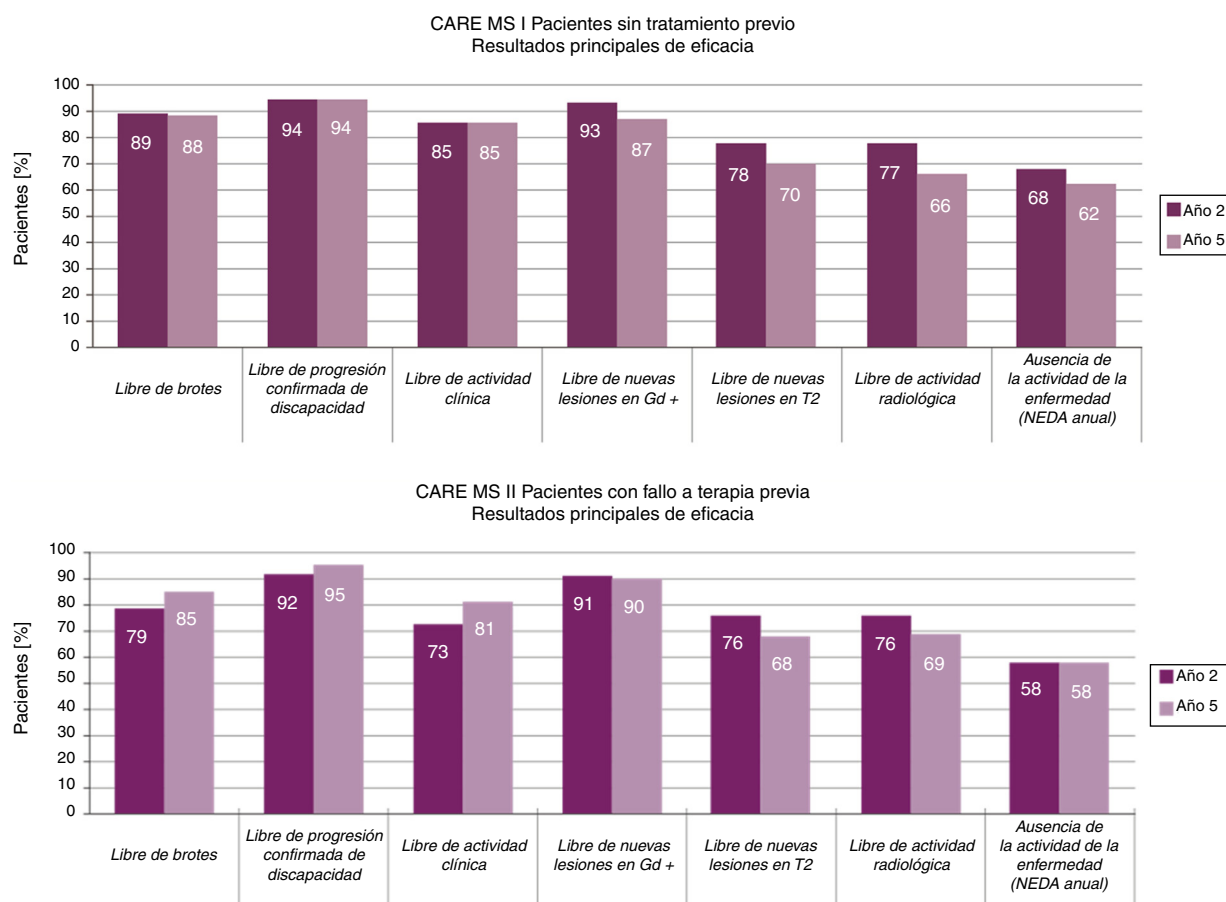


Figura 1 Resultados principales en términos de eficacia de alemtuzumab en los estudios de extensión frente a los estudios principales.

El porcentaje anualizado de pacientes en estado NEDA (ausencia de actividad de la enfermedad, acrónimo del inglés *no evidence of disease activity*, que incluye ausencia de actividad clínica —sin brotes ni progresión de la discapacidad— y radiológica —RM sin lesiones con captación de contraste ni lesiones de nueva aparición/aumento de tamaño en secuencia T2—) se mantuvo estable alrededor del 60% a lo largo de los estudios de extensión^{15,16}.

Los resultados del estudio TOPAZ (extensión conjunta de MS-CARE I y II tras 7 años de seguimiento) presentados en el *7th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting* consolidan los resultados previos de eficacia en ausencia de tratamiento continuado, tanto en pacientes sin tratamiento previo como en no respondedores al TME, con una reducción sostenida de la actividad de RM y de la pérdida de volumen cerebral^{21,22}, así como una mejora de las variables clínicas^{23,24}.

La mayoría de los pacientes no recibió cursos adicionales después del segundo curso de alemtuzumab (fig. 2). En el caso de requerirlo, los motivos durante 7 años fueron (para MS-CARE I y II, respectivamente): brotes (50%²³ y 57%²⁴), actividad radiológica (28%²³ y 19%²⁴) o ambos (20%²³ y 21%²⁴).

Se han descrito claros beneficios a largo plazo tras la administración del segundo curso de alemtuzumab en pacientes que presentan brotes entre el primero y el segundo curso^{25,26}.

Asimismo, existen nuevos datos que confirman un claro beneficio de un tercer curso de alemtuzumab en pacientes que presentan actividad de la enfermedad tras los 2 primeros cursos^{25,27}.

Seguridad de alemtuzumab

Seguridad en los ensayos aleatorizados

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

En los estudios CAMMS223, CARE-MS I y II se observaron principalmente reacciones asociadas a la perfusión (más del 90%), infecciones (66, 67 y 77%, respectivamente) y enfermedades autoinmunes secundarias: un 26, 16 y 18% de trastornos tiroideos; un 1,9; 1 y 1% de púrpura trombocitopénica inmune y un 0,3% de nefropatías en los 3 estudios agrupados¹²⁻¹⁴.

Seguridad a largo plazo en los estudios de extensión

El perfil de seguridad de alemtuzumab es consistente, con una incidencia anual de eventos adversos que se reduce tras el primer año de tratamiento.

La *exposure-adjusted incidence rate* para la totalidad de los eventos adversos fue más baja en los estudios de extensión que en los principales^{15,16}.

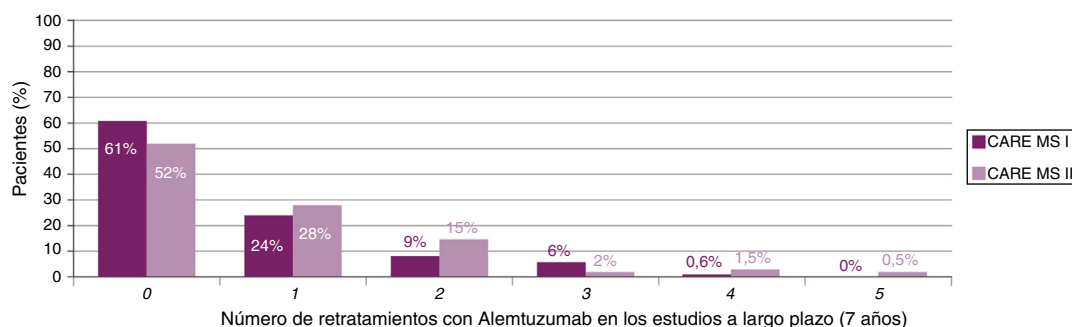


Figura 2 Porcentaje de pacientes que recibieron cursos adicionales de alemtuzumab a lo largo de 7 años de seguimiento.

La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada y no hubo retiradas en los estudios debido a estos. Ninguno de los eventos adversos relacionados con la perfusión fue grave. Las principales reacciones asociadas a la perfusión fueron cefalea, pirexia y erupciones cutáneas. La incidencia de infecciones tampoco aumentó y la mayoría fueron leves o moderadas (99,2 y 97,7%). Las más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones por herpes^{15,16}.

Los eventos adversos autoinmunes más comunes fueron los trastornos tiroideos, con un pico de incidencia mayor al tercer año (16,7 y 16,5%, datos de los estudios de extensión^{15,16}).

Los datos de seguridad tras 7 años de seguimiento muestran una reducción de la frecuencia de eventos adversos respecto a los estudios principales. El séptimo año, la incidencia de trastornos tiroideos e infecciones fue del 1,6 y 30,8% (frente al 6,4 y 56,1% del primer año, respectivamente²³). Los resultados son similares en pacientes previamente no respondedores a los TME (CARE-MS II)²⁴.

En la extensión del estudio CAMMS223, tras 10 años de seguimiento, alemtuzumab muestra un perfil de seguridad consistente con el estudio principal²⁸.

Desarrollo del consenso

Para la formulación de las recomendaciones se ha utilizado una metodología de consenso de tipo formal (*modified nominal group technique*²⁹). El proceso de consenso se llevó a cabo en 2 etapas y se estableció *a priori* como punto de corte para aceptar una recomendación un 80% de acuerdo en el grupo.

En la primera etapa, los participantes recibieron por correo electrónico un resumen de la evidencia disponible sobre los aspectos priorizados (eficacia, efectividad y seguridad, despistaje de infecciones y vacunación, administración y monitorización) y una propuesta de recomendaciones elaboradas por el panel multidisciplinar con base en la evidencia disponible y en su experiencia clínica. Además, se envió también una explicación general de la metodología y una hoja de clasificación del grado de acuerdo, utilizando una escala de 9 puntos de tipo Likert: 1-3 (estrategia inapropiada), 4-6 (incierta) y 7-9 (estrategia apropiada) (*anexo B*). En esta fase, las recomendaciones fueron sometidas a una primera ronda de votación individual por los participantes en

el consenso (grupo de trabajo) utilizando la escala de puntos de tipo Likert anteriormente mencionada. El grupo de trabajo tenía la posibilidad de añadir nuevas recomendaciones o modificar las ya propuestas si estaban en desacuerdo.

Después, el grupo de trabajo recibió por correo electrónico un resumen de la evidencia disponible sobre las recomendaciones propuestas por el grupo coordinador y los resultados del grado de acuerdo en la primera votación (*anexo B*).

En una segunda etapa, el grupo coordinador y el de trabajo celebraron una reunión de consenso presencial, conducida por 2 moderadores miembros del grupo coordinador (XM y OF). Se presentó de forma anonimizada el resultado de la primera votación individual. Las recomendaciones con menos del 80% de acuerdo se volvieron a redactar y se llevó a cabo una segunda votación a mano alzada. Aquellas recomendaciones que no pudieron ser aprobadas durante la reunión presencial debido a limitaciones de tiempo fueron consensuadas posteriormente vía correo electrónico. Finalmente, las recomendaciones que no consiguieron la aprobación en esta fase no fueron incluidas en el consenso.

Recomendaciones

Selección del paciente candidato a tratamiento con alemtuzumab

Según la ficha técnica³⁰, alemtuzumab puede ser utilizado en pacientes adultos con EMRR con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por RM. En el estudio CARE-MS II, la mayoría de los TME previos fueron interferón β -1a y acetato de glatirámico, natalizumab solo representó el 3% y fingolimod no estaba aprobado en el momento en que se realizó el estudio¹⁴. Por lo tanto, la evidencia sobre el manejo de pacientes que reciben alemtuzumab después de tratamientos con fingolimod, natalizumab y otros inmunosupresores proviene principalmente de las publicaciones de series de pacientes tratados en la práctica clínica real³¹.

Recomendación 1

Si se integran las recomendaciones de la ficha técnica y el perfil clínico basal de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos CARE-MS II y II, se podría concluir que las características del paciente candidato a alemtuzumab deberían

aproximarse a las siguientes: enfermedad activa clínica o radiológica o respuesta subóptima a un curso completo de TME o enfermedad con curso rápido y agresivo.

Recomendación 2

La utilización de alemtuzumab en pacientes con EM tratados previamente con TME inmunosupresores selectivos no se ha asociado en la práctica clínica diaria con problemas de seguridad en las series descritas hasta la fecha. Se recomienda adoptar medidas de seguridad adicionales a lo establecido en la ficha técnica en aquellos pacientes que van a iniciar tratamiento con alemtuzumab y que previamente han sido tratados con otros fármacos inmunosupresores.

Consideraciones previas al inicio del tratamiento

Infecciones asociadas al uso de alemtuzumab

En los estudios CARE-MS I y II no se produjo un aumento en la incidencia de infecciones graves ni oportunistas. No obstante, en estos ensayos clínicos principales se describieron pacientes con tuberculosis activa (0,3%), fundamentalmente procedentes de áreas endémicas. En la práctica clínica se han descrito casos aislados de listeriosis^{32,33}, nocardiosis del sistema nervioso central³⁴, neumonitis³⁰ y neumonitis asociada con pericarditis³⁵. No se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. No se dispone de datos de potencial reactivación de infecciones crónicas por virus de la hepatitis B o C debido a que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

No se han identificado factores de riesgo específicos para el desarrollo de infecciones en los pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab. Aunque existe una incidencia algo mayor en el primer mes tras la administración del fármaco, las infecciones se distribuyen uniformemente a lo largo de los meses de seguimiento y tienden a disminuir con el tiempo³⁶. No se ha encontrado relación entre la incidencia de infecciones y el grado de linfopenia (absoluta y de linfocitos T CD4+)³⁷.

Infecciones prevenibles por vacunación

La vacunación en pacientes con EM en tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador forma parte del abordaje multidisciplinar de esta entidad. El efecto de estos fármacos sobre el sistema inmune puede aumentar el riesgo de infecciones, como encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster^{38,39}.

Desde el punto de vista legal, la indicación de vacunación en estos pacientes siguiendo las recomendaciones oficiales de vacunación no precisa consentimiento informado por escrito.

Recomendación 3

Se recomienda abordar de manera temprana en el curso de la enfermedad la vacunación del paciente con EM para asegurar una mayor respuesta a las vacunas. Se ha demostrado, por ejemplo, que en el caso de la vacunación frente a

neumococo la inmunogenicidad es menor cuando el paciente recibe inmunosupresores en monoterapia⁴⁰. Como norma general, las vacunas vivas-atenuadas están contraindicadas en embarazadas y en pacientes en tratamiento inmunosupresor. Por el contrario, no existe contraindicación para la vacunación con vacunas inactivadas durante la terapia con TME⁴¹, aunque es importante valorar el mecanismo de acción del fármaco TME en busca del momento óptimo de vacunación, con el objetivo de conseguir el mayor efecto protector.

Estrategias de vacunación con alemtuzumab

Recomendación 4

Se aconseja evaluar la necesidad de vacunación antes de iniciar tratamiento con alemtuzumab. Para ello es necesario: a) conocer el estado serológico del paciente frente a sarampión, varicela, hepatitis A y hepatitis B; b) documentar los antecedentes de vacunación del paciente, con especial énfasis en gripe estacional, neumococo, virus de la hepatitis A y B, tétanos-difteria, varicela, sarampión y virus del papiloma humano.

Recomendación 5

Se aconseja evaluar la vacunación en pacientes que van a iniciar alemtuzumab según las especificaciones de la [tabla 1](#). En ella se describen las vacunas que valorar, su composición y la pauta de primovacuna y dosis de recuerdo.

Recomendación 6

Los procesos de vacunación pueden extenderse entre más de 2 meses y un año, por lo que el clínico valorará el balance beneficio-riesgo. En caso de no poder retrasar el inicio de alemtuzumab se recomienda respetar los intervalos entre la vacunación y el inicio de tratamiento con alemtuzumab establecidos en la [tabla 2](#).

Minimización del riesgo de infecciones: recomendaciones

Antes de la administración de alemtuzumab

- Deben excluirse infecciones activas mediante anamnesis, exploración física y pruebas complementarias adecuadas. La presencia de una infección activa obliga a su tratamiento adecuado y a retrasar el inicio del tratamiento con alemtuzumab hasta la curación.

Recomendación 7

- Se recomienda el despistaje de infección tuberculosa latente preferentemente mediante la prueba de ensayos de liberación de gamma-interferón específico (IGRA) o prueba de la tuberculina, siguiendo los protocolos de cada centro hospitalario. Los pacientes en los que se documente una infección tuberculosa deben recibir tratamiento con isoniacida (300 mg/día en ayunas, durante 6 meses), suplementada con vitamina B₆. El tratamiento de la infección tuberculosa no debe retrasar el inicio de tratamiento con alemtuzumab. Según las posibilidades,

Tabla 1 Vacunas valorables en el paciente que va a recibir alemtuzumab^{48,49}

Vacuna	Tipo	Indicaciones	Pauta	Dosis de recuerdo
Gripe estacional	Inactivada. Fraccionada o de subunidades	Sí	1 dosis anual en campaña de vacunación antigripal (octubre-diciembre)	No precisa
Neumococo 13v	Inactivada. Polisacárido conjugado con proteína	Sí	1 dosis	No precisa
Neumococo 23v	Inactivada. Polisacárido	Sí	1 dosis A partir de los 2 meses de la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 13v	A los 5 años
Hepatitis B ^a	Inactivada. Antígeno de superficie	Sí, siempre y cuando antiHBs <10 UI/mL	0-1-2-6 meses ^d	No precisa
Hepatitis A	Inactivada. Virus enteros	Sí, siempre y cuando IgG VHA (-)	0-6 meses	No precisa
Tétanos-difteria	Inactivada. Toxoide tetánico	Sí. Deberá iniciarse pauta de primovacuna si no la ha recibido en el pasado o completar con dosis de recuerdo	Primovacuna (3 dosis): 0-1-6 meses o 0-1-12 meses	Dos dosis: la 1. ^a deberá ser a los 10 años de la primovacuna y la 2. ^a a los 10 años de la primera dosis de recuerdo
Virus del papiloma humano	Inactivada. Subunidades	Sí ^b	0-1-6 meses o 0-2-6 meses	No precisa
Varicela ^c	Viva-atenuada. Virus entero	Sí, siempre y cuando IgG varicela (-)	0-1 mes	No precisa
Triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis ^c)	Viva-atenuada. Virus entero	Sí, siempre y cuando IgG sarampión (-)	0-1 mes	No precisa

antiHBs: anticuerpo de superficie de la hepatitis B; Ig: inmunoglobulina; VHA: virus de la hepatitis A.

^a Podrá considerarse la administración de vacuna adyuvada con AS04C, vacuna de alta carga VHB 40 mcg, o doble dosis de vacuna convencional manteniendo la misma pauta de vacunación.

^b Preferentemente en mujeres menores de 26 años de edad que no hayan recibido la vacuna siguiendo el calendario sistemático infantil. También en mujeres en las que se vaya a realizar tratamiento escisional de cérvix por lesiones de alto grado (HSIL/CIN 2-3). En este caso, administrar de forma precoz tras el diagnóstico de la lesión a ser posible antes de la intervención y hasta 12 meses tras ella.

^c En caso de estar indicada la vacunación con más de una vacuna viva-atenuada deberá llevarse a cabo en el mismo acto vacunal en distinto lugar anatómico. Si no se administran juntas, deberá respetarse un intervalo de, al menos, 4 semanas entre ambas vacunas.

^d Se recomienda realizar una serología postvacunal un mes después de la finalización de la pauta vacunal para confirmar una correcta respuesta vacunal (título antiHBs >10UI/mL). En los individuos que no seroconvirtan se recomienda repetir la vacunación con 3 dosis adicionales a intervalos mensuales. La revacunación se realizará con vacuna adyuvada con AS04 o con vacuna con alta carga (40 mcg). Los pacientes que no hayan conseguido seroconvertir tras la repetición de la vacunación se considerarán «no respondedores» y deberá tenerse en cuenta la profilaxis postexposición en caso de situación de riesgo.

se recomienda retrasar 2-4 semanas para comprobar la tolerabilidad y ausencia de toxicidad de isoniacida.

de ciertas áreas endémicas como Hispanoamérica y norte de África).

Recomendación 8

- Despistaje de otras infecciones que ayuden a tomar decisiones de cara a la vacunación adecuada o al riesgo de complicaciones (hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, varicela zóster, virus de papiloma humano; *Strongyloides* en inmigrantes

Durante la administración de alemtuzumab

Recomendación 9

- Prevención de infección herpética: durante los ensayos clínicos de fase III se demostró que el tratamiento

Tabla 2 Estrategia de vacunación cuando exista indicación de tratamiento con alemtuzumab

Vacunación prealemtuzumab	Vacunas vivas-atenuadas	Vacunas inactivadas
No TME previo	Finalizar pauta de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar alemtuzumab	No contraindicación para la vacunación y no hay intervalo mínimo para el inicio del tratamiento, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada
Tratamiento esteroideo reciente (tratamiento de un brote)	<p>Iniciar vacunación al menos 1 mes tras la última dosis en caso de prednisona > 20 mg/día (o equivalente) durante más de 15 días</p> <p>Si el paciente ha recibido bolo de corticoides en los últimos 3 meses se recomienda valoración individual de la situación inmunológica</p>	No contraindicación para iniciar vacunación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada cuando recibe corticoides en dosis inmunosupresoras
	Finalizar pauta de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar alemtuzumab	
Tratamiento activo con interferón β o acetato de glatirámico	No contraindicación para iniciar vacunación durante tratamiento con estos fármacos (salvo que se encuentren en combinación con inmunosupresores), pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada	
	Finalizar pauta de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar alemtuzumab	No contraindicación para iniciar vacunación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada
Tratamiento activo con teriflunomida o DMF	Iniciar vacunación una vez se haya completado el periodo de lavado (ver tabla 3) ^a	No contraindicación para iniciar vacunación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada
	Finalizar pauta de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar Alemtuzumab	
Tratamiento activo con inmunosupresores específicos, natalizumab o fingolimod	Iniciar vacunación al menos 3 meses tras la última dosis de alguno de estos fármacos ^a	No contraindicación para iniciar vacunación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada
	Finalizar pauta de vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar alemtuzumab	
Tratamiento activo con alemtuzumab	Contraindicadas durante el tratamiento. Pasar a vacunación postalemtuzumab	No contraindicación para iniciar vacunación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada. Se recomienda retrasar la vacunación (postalemtuzumab) para conseguir inmunización efectiva
Vacunación postalemtuzumab	Vacunas vivas-atenuadas	Vacunas inactivadas
	Contraindicadas hasta pasados 6 meses y siempre y cuando se establezca la reconstitución inmunológica sistémica ^b	No contraindicación, pero la respuesta pudiera ser menor de la esperada. Esperar reconstitución inmunológica sistémica ^b

DMF: dimetilfumarato; TME: tratamiento modificador de la enfermedad.

^a Como el periodo ventana puede ser prolongado, valorar iniciar alemtuzumab y pasar al apartado vacunación postalemtuzumab. No obstante, no debería ser una limitación para iniciar alemtuzumab, ya que el calendario de vacunación se debería haber confirmado antes de iniciar interferón β , acetato de glatirámico, teriflunomida, DMF, natalizumab o fingolimod. Valorar cada caso de forma particular.

^b A partir de los 6 meses tras la finalización y siempre con recuento de linfocitos T CD4 + mayor de 200 células/ μ L.

con aciclovir previene el desarrollo de infecciones herpéticas^{42,43}. Se debe administrar profilaxis oral con aciclovir desde la primera dosis de alemtuzumab (200 mg/12 h durante 4-8 semanas). Como alternativa, puede también administrarse valaciclovir (500 mg/día) durante el mismo periodo.

Recomendación 10

- Minimización del riesgo de infección por listeria: se debe evitar la ingesta de alimentos cárnicos crudos o poco cocinados y lácteos no pasteurizados desde 2 semanas antes del inicio del tratamiento y hasta como mínimo un mes después de la administración o hasta la reconstitución inmunológica sistémica, según los casos.

Tras la administración de alemtuzumab

Recomendación 11

- Tras la administración de alemtuzumab no se recomienda la utilización sistemática de medidas preventivas específicas de infecciones bacterianas, fúngicas ni parasitarias. No obstante, ante síntomas sugestivos es necesario descartar infecciones graves, sean de carácter oportunista o no.

Periodos de tratamiento con alemtuzumab

En este documento de consenso diferenciamos 3 periodos durante el tratamiento con alemtuzumab: pretratamiento, tratamiento y postratamiento.

Pretratamiento

- Informar al paciente sobre el balance beneficio/riesgo del tratamiento y la importancia del plan de seguimiento (plan de minimización de riesgos).
- Establecer indicaciones dietéticas de prevención de infección por listeria (ver recomendación 10).

Recomendación 12

- Firma del consentimiento informado.

Recomendación 13

- Evaluación de tratamientos previos (lavado) y concomitantes (tabla 3).
- Análisis sanguíneo y urinario basal previo a la perfusión: hemograma, función renal, tiroidea, bioquímica y despistaje de proteinuria.

Tabla 3 Evaluación de tratamientos previos (lavado) y concomitantes

Otras recomendaciones	Tiempo de espera	Otras recomendaciones
Sin tratamiento previo Interferón β Acetato glatirámico	No esperar	-----
Teriflunomida	-----	Procedimiento de eliminación acelerada 11 días tras el cese del tratamiento: 8 g de colestiramina 3 veces al día vía oral (recomendado) o 50 g de carbón activado 2 veces al día vía oral Comprobar que los niveles sanguíneos son menores de 0,02 mg/L ⁴
Dimetil fumarato	-----	Cuando el recuento linfocitario sea superior a 800 células/ μ L ⁵⁰
Fingolimod	6 semanas	Siempre y cuando el recuento linfocitario sea superior a 800 células/ μ L ⁵¹
Natalizumab	12 semanas	JC (–), 12 semanas después de la última perfusión de natalizumab ⁹ y realizar una RM cerebral Gd+ antes de la perfusión de alemtuzumab para despistaje de LMP JC (+) el periodo ventana debería permitir descartar LMP latente antes de la perfusión de alemtuzumab, aunque la excesiva duración podría favorecer un rebrote (también denominado <i>IRIS-like</i>) por retirada de natalizumab. En estos casos debería plantearse un estudio del número de copias JC en LCR para descartar LMP latente ³⁹ . También se debe realizar RM cerebral Gd+ antes de la perfusión de alemtuzumab para despistaje de LMP, así como a los 6 meses y al año de la administración de alemtuzumab ⁵²
Otros inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, rituximab)	Entre 3 y 6 meses	Siempre que el recuento linfocitario sea > 800 células/ μ L y el recuento de CD4 > 200 células/ μ L

Gd+: gadolinio; JC: virus John Cunningham; LCR: líquido cefalorraquídeo; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; RM: resonancia magnética.

Recomendación 14

- Test de embarazo y medidas contraceptivas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciban un curso de tratamiento con alemtuzumab y durante los 4 meses posteriores^{15,16}.
- Despistaje de infecciones activas, prevenibles mediante vacunación y de infección tuberculosa latente (véase apartado «Consideraciones previas al inicio del tratamiento»).
- Protocolo de vacunación (anexo).

Recomendación 15

- Electrocardiograma y radiografía de tórax reciente. En un paciente asintomático puede ser válida una radiografía realizada en los 2 meses previos al día de la perfusión.

Tratamiento

La dosis recomendada de alemtuzumab es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento inicial, con hasta 2 cursos adicionales de tratamiento, si fuera necesario, según establece la ficha técnica (1.^{er} curso: 5 días de tratamiento; el 2.^o y cursos sucesivos, 3 días consecutivos)³⁰.

Recomendación 16

- La administración de alemtuzumab puede realizarse mediante hospitalización interna y hospitalización ambulatoria u hospital de día. Estas opciones son válidas y la elección de una u otra dependerá de la infraestructura disponible en el hospital, del acceso a camas hospitalarias, de la disponibilidad de hospital de día de mañana y tarde, entre otros factores.

- De acuerdo con las recomendaciones recogidas en la sección sobre el riesgo de infección, antes de administrar alemtuzumab:
- o Iniciar tratamiento con aciclovir (200 mg/12 h) y mantener durante un mínimo de 4-8 semanas.

Prevención de reacciones asociadas a la perfusión: premedicación

Recomendación 17

- Se recomienda administrar premedicación a los pacientes para reducir la incidencia e intensidad de RAP (ver fig. 3 apartado de premedicación).

Administración de la perfusión de alemtuzumab

Recomendación 18

Velocidad de perfusión

- El fármaco debe administrarse en no menos de 4 h ni más de 8 h con posibilidad de disminuir la velocidad si el paciente experimenta RAP. Se ha consensuado el ritmo de perfusión recogido en la figura 3.

Tras la perfusión del fármaco, los pacientes deben permanecer en observación durante 2 h sin retirar el acceso venoso periférico.

Monitorización durante la perfusión y manejo de las reacciones asociadas a la perfusión

- a) Monitorización y observación durante la perfusión y la posperfusión.

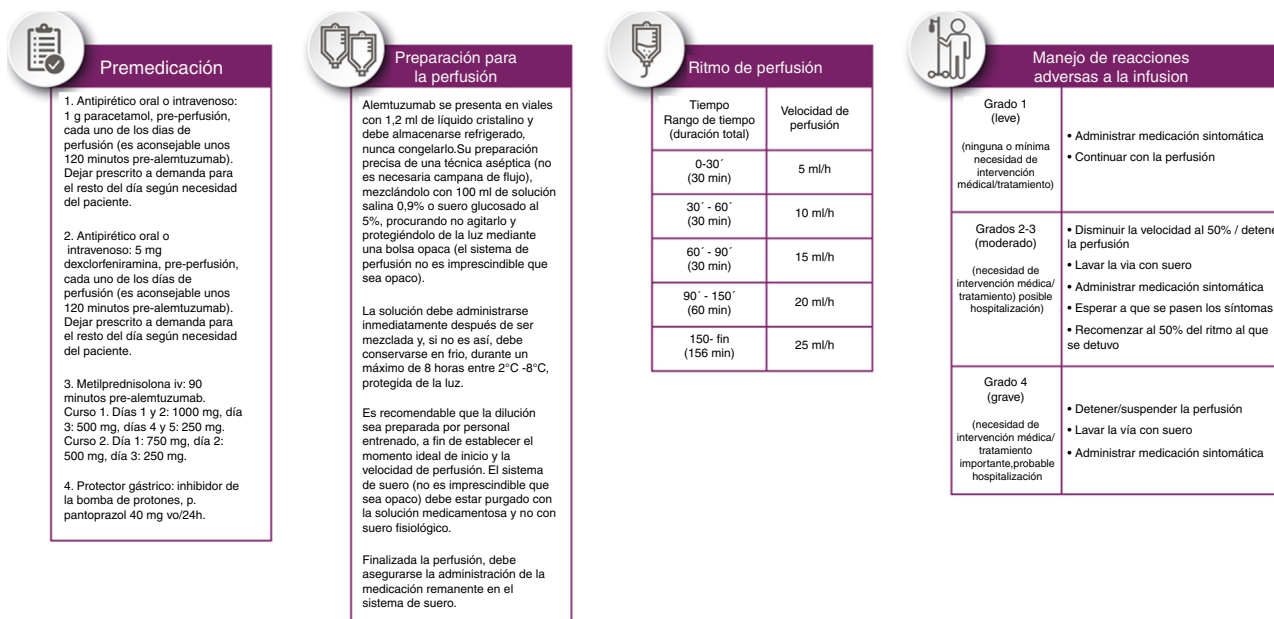


Figura 3 Características de la perfusión y propuesta de velocidad de perfusión.

Recomendación 19

- Se recomienda realizar mediciones de frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura cada hora durante la perfusión y durante las 2h de observación tras la perfusión. Se pueden acompañar de inspecciones dermatológicas para detectar la presencia de urticaria, erupciones y otras lesiones dermatológicas o vasculares menos frecuentes.

b) Manejo de las reacciones asociadas a la perfusión

Recomendación 20

- Se recomienda abordar el tratamiento de las RAP en función de su gravedad siguiendo las indicaciones recogidas en la [figura 3](#).

Recomendaciones posperfusión y tras finalizar cada curso

- Tratamiento sintomático oral domiciliario con antihistamínico y antipirético si aparecen síntomas como erupciones o cefalea. Indicar al paciente que debe volver al hospital si tras este tratamiento sintomático los síntomas persisten o aumentan.
- Proporcionar la tarjeta del paciente con la medicación administrada (plan de minimización de riesgos).
- Recomendaciones generales para disminuir el riesgo de infección: mantener una adecuada higiene corporal y de manos, y evitar ambientes poco ventilados y lugares en los que se produzca hacinamiento humano.

Postratamiento

- Mantener indicaciones dietéticas.
- Análisis sanguíneo y urinario mensual durante los 48 meses posteriores al último curso: hemograma, función renal,

función tiroidea trimestral, bioquímica y despistaje de proteinuria.

- Garantizar accesibilidad médica a otros especialistas (por ejemplo, endocrino, hematólogo, nefrólogo) para consultar sobre posibles eventos adversos.

Recomendación 21

- Se recomienda instruir al paciente sobre los síntomas que podría experimentar indicativos de las alteraciones inmunológicas que pueden aparecer a largo plazo siguiendo la lista de comprobación propuesta en la [figura 4](#).

Recomendación 22

- Se recomienda una citología ginecológica con determinación del virus del papiloma humano anualmente en mujeres tratadas con alemtuzumab.

El resumen de los 3 periodos se recoge en la [figura 5](#).

Administración del segundo curso y de cursos adicionales

Recomendación 23

- Deben transcurrir 12 meses entre el primer y segundo curso de alemtuzumab. Se recomienda alargar este periodo en caso de que el paciente no haya alcanzado una reconstitución inmunológica sistémica (recuento LT CD4 + > 200 cél/μL) o porque exista alguna complicación activa derivada del primer curso (por ejemplo, alguna alteración tiroidea).

En los ensayos clínicos, la administración del segundo curso ha mostrado eficacia en aquellos pacientes que presentaron brotes después del primero^{25,26}. Los datos preliminares demuestran que el 42% de pacientes que han

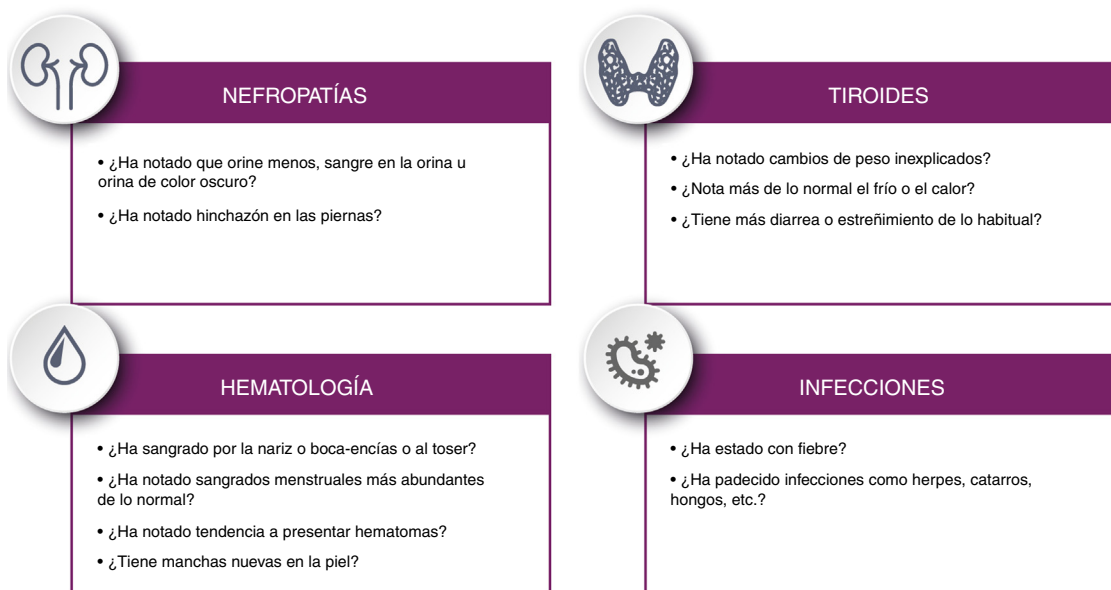


Figura 4 Propuesta de lista de comprobación de síntomas indicativos de complicaciones y reacciones adversas.




PERIODO	RECOMENDACIÓN
<p>Periodo 1. Antes de la administración</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendaciones al paciente y consentimiento. • Evitar consumo de lácteos no pasteurizados y carne/pescado crudos las dos semanas previas a la administración • Análisis sanguíneo y urinario: Función renal y tiroidea, hemograma, bioquímica y despistaje de proteinuria. • Test de gestación. • Evaluación de tratamientos previos (lavado) y concomitantes. • Despistaje de infecciones activas y tuberculosa latente. • Despistaje de infecciones prevenibles mediante vacunación (VHB,VVZ,VPH) y de otras infecciones latentes que pueden originar complicaciones (VHB,VHC, VIH, CMV, Strongyloides en inmigrantes procedentes de zonas altamente endémicas). • Protocolo vacunación. Completado 6 semanas antes de la perfusión. (Ver sección sobre la vacunación). • Radiografía de tórax basal. • ECG basal.
<p>Periodo 2. Durante la administración</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir (200 mg/12 h durante un mínimo de 4 semanas). • Pre-medicación para la prevención de RAP. • Monitorización.
<p>Periodo 3. Tras la administración</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar consumo de lácteos no pasteurizados y carne cruda o poco cocinada durante un mes o hasta la reconstitución inmunológica, Según consideración del clínico. • Análisis sanguíneo y urinario mensual durante los 48 meses posteriores al último curso: función medular, renal, tiroidea (trimestral) bioquímica y despistaje de proteinuria. • Despistaje clínico mensual de complicaciones mediante aplicación de lista de comprobación. • Excluir infecciones ante sintomatología sugestiva. • En mujeres detección anual del VPH hasta 4 años después de la última dosis.

Figura 5 Resumen de las recomendaciones durante los 3 periodos de administración de alemtuzumab.

CMV: citomegalovirus; RAP: reacciones asociadas a la perfusión; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano; VVZ: virus varicela-zóster.

recibido alemtuzumab redujeron la tasa anualizada de brotes significativamente de 1,29 a 0,34 el primer año tras el segundo curso y no recibieron tratamiento adicional durante 6 años^{25,26}.

Recomendación 24

- En el segundo curso de alemtuzumab y posteriores, se recomienda la realización de los mismos procedimientos llevados a cabo durante los 3 periodos establecidos para el primer curso.

Evaluación de la respuesta a tratamiento. Criterios de retratamiento después del segundo curso

En los estudios de extensión de los ensayos CARE-MS se permitió la administración de cursos adicionales de alemtuzumab 12 meses o más desde el último curso. Los criterios de elegibilidad fueron ≥ 1 brotes definido por protocolo o ≥ 2 nuevas/aumento lesiones hiperintensas en T2 o lesiones captantes de gadolinio en secuencia T1. La decisión sobre si iniciar el retratamiento en pacientes elegibles se dejó al médico y paciente, así como la decisión de proporcionar otra TEM autorizada^{15,16}.

Un análisis en pacientes que recibieron un tercer curso de alemtuzumab mostró que la tasa anualizada de brotes se redujo de 0,74 en el año anterior al retratamiento hasta menos de 0,1 en los 3 años posteriores²⁷. Estas cifras son similares a las de pacientes que no recibieron un curso adicional. Un año después del tercer curso, la puntuación media en la escala *Expanded Disability Status Scale* se redujo en

0,12 y un 71% de los pacientes presentó una puntuación estable o mejor después del retratamiento. El perfil de seguridad del retratamiento no se modificó respecto a los primeros 2 cursos.

En la actualidad, se pueden considerar hasta 2 cursos adicionales de tratamiento si fuera necesario: tercer o cuarto curso--> (12 mg/día en 3 días consecutivos) administrados al menos 12 meses después del curso de tratamiento anterior en pacientes con enfermedad activa³⁰.

Situaciones especiales

Vacunación de convivientes

Recomendación 25

- Los convivientes y personas del entorno más cercano de los pacientes en tratamiento con inmunosupresores como alemtuzumab pueden ser una fuente potencial de contagio. En pacientes que tengan una serología negativa y ya hayan iniciado tratamiento con alemtuzumab, se aconseja evaluar la vacunación frente a varicela o sarampión en los convivientes susceptibles.

Embarazo y lactancia

Recomendación 26

- Hay datos limitados relativos al uso de alemtuzumab en mujeres embarazadas. Solo debe administrarse

alemtuzumab durante el embarazo si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto³⁰.

Recomendación 27

- Las mujeres en edad fértil en las que se administre alemtuzumab deben tomar medidas contraceptivas adecuadas durante los 4 meses siguientes a la perfusión³⁰.

Recomendación 28

- Se desconoce si alemtuzumab se excreta a la leche materna. 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 los 4 meses después de la última perfusión de cada uno³⁰.

Población pediátrica

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 entre 0 y 10 años³⁰.

Intervenciones quirúrgicas

Recomendación 29

- Dado el estado de inmunosupresión transitoria que produce alemtuzumab, parece razonable demorar cualquier tipo de intervención quirúrgica, si la situación clínica motivo de la cirugía lo permite, hasta una reconstitución inmunológica sistémica adecuada. Si el paciente necesita una intervención quirúrgica urgente durante el periodo de linfopenia severa, se aplicará el protocolo local que habitualmente se adopte en pacientes inmunosuprimidos.

Conclusiones

- La elevada eficacia de alemtuzumab y su rápida implantación en el tratamiento de la EM requiere de un consenso en cuanto al manejo clínico práctico de los pacientes que reciben este tratamiento.
- El presente consenso sobre la utilización de alemtuzumab en EM no supone una normativa para su manejo: se ha elaborado con el objetivo de optimizar y facilitar su uso y seguimiento en la práctica clínica habitual.
- Un panel de expertos en EM ha consensuado un total de 29 recomendaciones con relación al tratamiento con alemtuzumab, entre las que destacan las siguientes: características de los pacientes candidatos, medidas de seguridad, vacunaciones en pacientes y convivientes, riesgo de infecciones, tratamientos previos y concomitantes y periodos de lavado, medidas contraceptivas, pruebas complementarias (electrocardiograma y radiografía de tórax), citologías con determinación del virus del papiloma humano, RAP, embarazo y lactancia y medidas de contracepción, intervenciones quirúrgicas, perfusión del

fármaco y administración de cursos sucesivos al primer curso de tratamiento.

- El presente documento de consenso no contempla el manejo de los posibles efectos adversos. En este sentido, otros documentos de consenso sobre el manejo de los efectos adversos autoinmunes con alemtuzumab abordan este tema⁴⁴⁻⁴⁷.

Financiación

La elaboración de este manuscrito ha sido financiada por Sanofi-Genzyme.

Conflicto de intereses

José E. Meca-Lallana ha recibido honorarios como consultor o ponente de Biogen-Idec, Celgene, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche y Teva; María Fernández-Prada ha participado en actividades docentes apoyadas por Pfizer, ha participado en paneles de expertos promovidos por Sanofi-Genzyme y GSK y ha colaborado en la elaboración de material didáctico con GSK; Elisa García Vázquez ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Sanofi-Genzyme; Santiago Moreno Guillén ha recibido apoyo para la investigación y ha participado como ponente en actividades organizadas por Abbvie, Boehringer&Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp&Dohme, Pfizer, Roche y Viiv Healthcare; Susana Otero Romero ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Sanofi-Genzyme y honorarios por ponencias de Biogen-Idec y Merck Sharp&Dohme, así como ayudas para la investigación de Novartis; Macarena Rus Hidalgo ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Novartis, Merck-Serono, Sanofi-Genzyme, Biogen-Idec, Almirall y Bayer; Luisa M. Villar Guimerans ha recibido honorarios por ponencias, ayuda a la investigación, asistencia a congresos, reuniones de expertos de Merck, Biogen, Sanofi-Genzyme, Roche y Novartis; Sara Eichau Madueño ha recibido honorarios como asesora y ponente de Biogen-Idec, Novartis, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Roche y Almirall; Óscar Fernández ha recibido honorarios como consultor y por participar en reuniones como moderador o conferenciante y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Bayer, Biogen-Idec, Merck-Serono, Teva, Novartis, Allergan, Almirall, Sanofi-Genzyme y Roche; Guillermo Izquierdo Ayuso ha recibido honorarios por servicios de consultoría o ponencias de Bayer, Biogen-Idec, Novartis, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Almirall, Roche, Actelion, Celgene y Teva. Ha recibido también honorarios para proyectos de investigación de Bayer, Biogen-Idec, Novartis, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Almirall y Teva; José Carlos Álvarez Cermeño ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Sanofi-Genzyme, Celgene y Merck; Carmen Arnal García ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Sanofi-Genzyme; Rafael Arroyo González ha sido ponente en reuniones con Sanofi-Genzyme, Novartis, Teva, Roche, Biogen-Idec, Merck-Serono y Almirall; Luis Brieva Ruiz ha recibido financiación para proyectos de investigación de su grupo o en forma de honorarios por

conferencias, tutorías y ayuda para asistencia a congresos de Bayer, Biogen-Idec, Roche, Merck, Novartis, Almirall y Sanofi-Genzyme; Carmen Calles Hernández ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Sanofi-Genzyme; Antonio García Merino ha recibido honorarios por gastos de viajes y ponencias y asesoría de Bayer, Merck-Serono, Teva, Biogen-Idec, Novartis, Roche, Almirall, Sanofi-Genzyme, así como ayudas para la investigación de Novartis y Biogen-Idec; Montserrat González Plata ha recibido honorarios por ponencias y viajes a congresos de Sanofi-Genzyme, Novartis, Roche y Merck; Miguel Ángel Hernández Pérez ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Almirall, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Teva y Sanofi-Genzyme; Ester Moral Torres ha recibido honorarios como consultora, asesora y como conferenciante y ha participado en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Bayer, Biogen-Idec, Merck-Serono, Teva, Novartis, Almirall, Sanofi-Genzyme, Actelion y Roche; Javier Olascoaga Urtaza ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Biogen-Idec, Novartis, Roche y Sanofi-Genzyme y por su participación en reuniones, como organizador, conferenciante o moderador y por ensayos clínicos o proyectos de investigación de Almirall, Bayer, Biogen-Idec, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Teva; Pedro Oliva Nacarino ha recibido honorarios por servicios de consultoría de Biogen-Idec, Bayer y Sanofi-Genzyme, así como por charlas y conferencias de Biogen, Novartis, Roche, Merck-Serono, Sanofi-Genzyme, Teva y Almirall; Celia Oreja-Guevara ha recibido honorarios por asesorías y conferencias de Biogen-Idec, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme y Teva; Rafa Ortiz Castillo es asesor médico de Sanofi-Genzyme; Agustín Oterino ha recibido honorarios como conferenciante de Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Biogen-Idec, Almirall, Allergan y Teva y ha recibido una beca de investigación a través del IDIVAL por Novartis y Sanofi-Genzyme; José María Prieto González es consultor de Bayer, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva, Roche, Merck-Serono y Almirall. Ha intervenido como conferenciante en reuniones o simposios organizados por Almirall, Bayer, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Sanofi-Aventis y Teva. Ha recibido financiación de Almirall, Biogen-Idec, Novartis y Sanofi-Genzyme para la realización de proyectos de investigación; Lluís Ramió-Torrentá ha recibido honorarios por servicios de consultoría, ponencias y gastos de viaje por participar en reuniones científicas de Biogen, Merck, Teva, Sanofi-Genzyme, Roche, Bayer, Almirall y Mylan; Alfredo Rodríguez-Antigüedad ha recibido honorarios como ponente o moderador en reuniones científicas, o por su participación en ensayos clínicos y otros proyectos de investigación promovidos por Bayer-Schering, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Merck, Novartis, Teva y Roche; Albert Sáiz ha recibido honorarios por ponencias y trabajos de consultoría de Bayer-Schering, Merck-Serono, Novartis, Teva, Sanofi-Genzyme, Biogen-Idec y Roche; Mar Tintoré ha recibido honorarios por servicios de consultoría y ponencias de Almirall, Bayer, Schering, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis y Teva; Xavier Montalbán Gairin ha recibido honorarios por participar en reuniones científicas y ha formado parte del comité organizador y asesor de ensayos clínicos de Actelion, Bayer, Biogen-Idec, Celgene, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme, Teva, Excemed, MSIF y NMSS.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Mónica Giménez su ayuda en los procedimientos de redacción, revisión y envío del manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.003).

Bibliografía

1. European Medicines Agency. La Comisión Europea aprueba Lemtrada® (alemtuzumab) de Genzyme, para el tratamiento de la esclerosis múltiple. 2013 [consultado 23 dic 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada/authorisation-details-section>.
2. Dörr J, Baum K. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Patient selection and special considerations. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3379–86.
3. McEwan L, Caon C, Chieffe C, Mayer L, Saldana-King T, Miller CE. Best practices in alemtuzumab administration: Practical recommendations for infusion in patients with multiple sclerosis. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc*. 2016;39:93–104.
4. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;15:273–9.
5. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr K-M, et al. Alemtuzumab use in clinical practice: Recommendations from European multiple sclerosis experts. *CNS Drugs*. 2017;31:33–50.
6. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8:31–45.
7. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis: Success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:53–8.
8. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009;128:260–70.
9. De Mercanti S, Rolla S, Cucci A, Bardina V, Cocco E, Vladic A, et al. Alemtuzumab long-term immunologic effect: Treg suppressor function increases up to 24 months. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3:e194.
10. Gross CC, Ahmetspahic D, Ruck T, Schulte-Mecklenbeck A, Schwarte K, Jörgens S, et al. Alemtuzumab treatment alters circulating innate immune cells in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3:e289.
11. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, Havari E, Roberts BL, Kaplan JM, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol*. 2013;261:29–36.
12. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, MArgolin DH, et al., CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1786–801.
13. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line

- treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:1819–28.
14. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2012;380:1829–39.
 15. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung H-P, Fox EJ, Giovannoni G, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89:1107–16.
 16. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89:1117–26.
 17. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: An update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10:343–59.
 18. Cohen JA, Khatir B, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Montalban X, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:468–75.
 19. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology*. 2015;84:1582–91.
 20. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, Hutchinson M, Kappos L, Havrdova E, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017;23:253–65.
 21. Arnold DL, Barnett M, Comi G, LaGanke C, Pelletier D, Rovira A, et al. Durable reduction in MRI disease activity and slowing of brain volume loss with alemtuzumab in patients with active RRMS: 7-year follow-up of CARE-MS I patients (TOPAZ Study). En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 1189.
 22. Pelletier D, Traboulsee A, Barnett M, Comi G, de Seze J, Rovira A, et al. Patients with active RRMS experience durable reductions in MRI disease activity and slowing of brain volume loss with alemtuzumab: 7-year follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study). En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 741.
 23. Coles AJ, Boyko AN, de Seze J, Hartung H-P, Havrdova E, Said-Insasi J, et al. Alemtuzumab durably improves clinical outcomes in patients with active RRMS in the absence of continuous treatment: 7-year follow-up of CARE-MS I Patients (TOPAZ Study). En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 1188.
 24. Singer BA, Alroughani R, Brassat D, Broadley SA, Hartung H-P, Havrdova E, et al. Durable improvements in clinical outcomes with alemtuzumab in patients with active rrms in the absence of continuous treatment: 7-year follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study). En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 736.
 25. Wiendl H, Broadley SA, Fernández Ó, Freedman MS, Izquierdo G, Lycke J, et al. Long-term improvement in clinical outcomes in alemtuzumab-treated RRMS Patients who relapsed between courses 1 and 2 (CARE-MS I). 7-year follow-up of CARE-MS II Patients (TOPAZ Study). En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 1204.
 26. Singer BA, Wiendl H, Broadley SA, Freedman MS, Izquierdo G, Lycke J, et al. Durable efficacy of alemtuzumab in CARE-MS II patients with RRMS with disease activity (relapse) between courses 1 and 2. En: 69th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN). Boston, MA (Estados Unidos). 2017. Póster 5.349.
 27. Traboulsee A, Boster A, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Fernández Ó, et al. Efficacy of a third course of alemtuzumab in patients with active relapsing remitting multiple sclerosis who experienced disease activity after the initial two courses: Pooled analysis of CARE MS I and II. En: 7th joint ECTRIMS-ECTRIMS meeting, París (Francia). 2017. Póster 727.
 28. Selmaj KW, Habek M, Bass A, Brassat D, Brinar VV, Coles AJ, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS is durable over 10 years: Follow-up from the CAMMS223 Study. En: 69th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), Boston, MA (Estados Unidos).; 2017. Póster 5.338.
 29. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess Winch Engl*. 1998;2(i–iv):1–88.
 30. Ficha técnica Lemtrada (alemtuzumab). 2017, [consultado 23 dic 2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130912126598/anx_126598.es.pdf.
 31. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: A cohort study. *Lancet Neurol*. 2017;16:271–81.
 32. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, et al. Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis-report of two cases. *Int J Mol Sci*. 2015;16:14669–76.
 33. Ohm S, Borchert A, Mackert B. Alemtuzumab related listeria infections: A growing concern? Barcelona, España.: ECTRIMS Online Library; 2015. Póster 1123.
 34. Penkert H, Delbridge C, Wantia N, Wiestler B, Korn T. Fulminant central nervous system nocardiosis in a patient treated with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2016;73:757–9.
 35. Blasco MR, Ramos A, Malo CG, García-Merino A. Acute pneumonitis and pericarditis related to alemtuzumab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017;264:168–9.
 36. Havrdova E, Arnold DL, Hartung H-P. Infection risk with alemtuzumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Pooled results from the CARE-MS I and CARE-MS II trials. *Mult Scler*. 2013;19(Suppl 1):257. Póster 603.
 37. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, Fox E, Hartung H-P. Lymphocyte counts and infection risk among relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab (CARE-MS II). *J Neurol*. 2013;260(Supl 1):S120. Póster 528.
 38. Ficha técnica de Gilenya (fingolimod). 2017 [consultado 23 dic 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information.es.pdf>.
 39. Ficha técnica Tysabri (natalizumab). 2016 [consultado 23 dic 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/06346001/P.06346001.pdf>.
 40. Kantsø B, Halkjær SI, Thomsen O.Ø., Belard E, Gottschalk IB, Jørgensen CS, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. *Vaccine*. 2015;33:5464–9.
 41. Centers for Disease Control and Prevention. En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C, editores. General recommendations on immunization. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
 42. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple

- sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380:1819–28.
43. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380:1829–39.
44. Decallonne B, Bartholomé E, Delvaux V, D’haeseleer M, El Sankari S, Seeldrayers P, et al. Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: A Belgian consensus on diagnosis and management. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:153–9.
45. Lambert C, Dubois B, Dive D, Lysandropoulos A, Selleslag D, Vanopdenbosch L, et al. Correction to: Management of immune thrombocytopenia in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: A Belgian consensus. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:141.
46. Lambert C, Dubois B, Dive D, Lysandropoulos A, Selleslag D, Vanopdenbosch L, et al. Management of immune thrombocytopenia in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: A Belgian consensus. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:7–11.
47. Sprangers B, Decoo D, Dive D, Lysandropoulos A, Vanopdenbosch L, Bovy C. Management of adverse renal events related to alemtuzumab treatment in multiple sclerosis: A Belgian consensus. *Acta Neurol Belg.* 2017;118:143–51.
48. Servicio de Prevención y Protección de la Salud. Programa de vacunaciones. Protocolo de vacunación frente a VPH en mujeres que han sufrido un tratamiento escisoonal por lesiones cervicales preneoplásicas. Murcia, España: Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Adicciones; 2015.
49. Huerta González I. Vacunaciones del adulto y en situaciones especiales. Asturias 2014. Consejería de Sanidad, Asturias, España: Servicio de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública; 2014.
50. Tecfidera (dimetilfumarato), 2014 [consultado 3 dic 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002601/human_med.001657.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
51. Willis M, Pearson O, Illes Z, Sejbaek T, Nielsen C, Duddy M, et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2017;4:e320.
52. Malucchi S, Capobianco M, Lo Re M, Malentacchi M, di Sapio A, Matta M, et al. High-Risk PML patients switching from natalizumab to alemtuzumab: An observational study. *Neurol Ther.* 2017;6:145–52.