

ORIGINAL

Inicio temprano de alemtuzumab: cambio en el paradigma de tratamiento en esclerosis múltiple. Análisis intermedio del estudio LEMVIDA

J.E. Meca-Lallana^{a,b,*}, J.C. Álvarez-Cermeño^c, B. Casanova Estruch^d, G. Izquierdo Ayuso^e, R. Ortiz Castillo^f, A. Rodríguez-Antigüedad^g y C. Calles Hernández^h, en nombre del Grupo de Estudio LEMVIDA

^a CSUR Esclerosis Múltiple, Hospital Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, España

^b Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple, UCAM-Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^c Unidad de Esclerosis Múltiple. Instituto de Investigación Ramón y Cajal, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Unidad de Neuroinmunología Clínica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Unidad de Investigación y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple, Hospital Vithas Nisa, Sevilla, España

^f Unidad de Esclerosis Múltiple, Sanofi, Madrid, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces-Osakidetza, Bizkaia, España

^h Unidad de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Recibido el 18 de mayo de 2021; aceptado el 27 de junio de 2021

Accesible en línea el 1 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Alemtuzumab;
Estudio
observacional;
Esclerosis múltiple

Resumen

Introducción: LEMVIDA es un estudio de práctica clínica, prospectivo, de tres años de seguimiento sobre calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple (EM) tratados con alemtuzumab en España.

Métodos: Análisis intermedio de las características basales de los pacientes que iniciaron alemtuzumab entre octubre de 2016 y septiembre de 2018. Se realizaron tres subanálisis en función de: puntuación EDSS basal; periodo de inicio de alemtuzumab durante el reclutamiento (cohorte 1: octubre de 2016 a marzo de 2017, cohorte 2: abril a septiembre de 2017; cohorte 3: octubre de 2017 a marzo de 2018, y cohorte 4: abril a septiembre de 2018); y criterios de EM muy activa.

Resultados: Se analizaron a 161 pacientes: 67,1% mujeres, edad $38,7 \pm 9,4$ años, duración EM $8,5 \pm 6,0$ años, EDSS $3,3 \pm 1,7$ y número de brotes en los dos años previos $1,8 \pm 1,3$. El 48,3% presentaba lesiones realizadas con gadolinio (Gd+) (media: $5,2 \pm 6,9$) y el 63,1% había recibido tratamiento previo con fingolimod o natalizumab. En el momento basal, la puntuación EDSS y el número de lesiones Gd+ fue significativamente superior en la cohorte 1 que en la cohorte 4 ($4,1 \pm 1,8$ vs. $3,2 \pm 1,7$; $p=0,040$ y $10,9 \pm 11,9$ vs. $4,5 \pm 5,7$; $p=0,020$). La frecuencia de tratamiento previo con fingolimod y natalizumab fue menor en la cohorte 4 (60,6%) que en la cohorte 1 (70,6%) (comparación entre grupos no analizada).

* Autor para correspondencia.

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

Conclusiones: A diferencia de los estudios fase 3 de alemtuzumab, los pacientes incluidos en LEMVIDA tienen mayor edad, duración de la EM y discapacidad, y han recibido inmunosupresores previos. Sin embargo, a lo largo del reclutamiento se tiende a adelantar el inicio de alemtuzumab, probablemente debido a la evidencia de una mayor efectividad en etapas tempranas.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Alemtuzumab;
Observational study;
Multiple sclerosis

Early beginning of alemtuzumab: changing the multiple sclerosis treatment paradigm. Interim analysis of the LEMVIDA study

Abstract

Introduction: LEMVIDA is a real-world prospective study of 3-year follow-up on quality of life of patients with multiple sclerosis (MS) receiving alemtuzumab in Spain.

Methods: This is an interim analysis evaluating the baseline characteristics of patients who started alemtuzumab between October 2016-September 2018. For 3 additional subanalysis patients were categorized by baseline EDSS score; time of alemtuzumab initiation during the recruitment period (cohort 1: October 2016-March 2017, cohort 2: April-September 2017, cohort 3: October 2017-March 2018 and cohort 4: April-September 2018); and the presence of highly active MS criteria.

Results: 161 patients were analyzed: 67.1% female, age 38.7 ± 9.4 years, MS duration 8.5 ± 6.0 years, EDSS 3.3 ± 1.7 and number of relapses in the previous 2 years 1.8 ± 1.3 . 48.3% of patients presented gadolinium-enhanced (Gd+) lesions (mean: 5.2 ± 6.9) and 63.1% had received prior treatment with fingolimod or natalizumab. Baseline EDSS scores and number of Gd+ lesions were higher in cohort 1 than in cohort 4 (4.1 ± 1.8 vs. 3.2 ± 1.7 ; $p=0.040$ and 10.9 ± 11.9 vs 4.5 ± 5.7 ; $p=0.020$). The frequency of prior treatment with fingolimod and natalizumab was lower in cohort 4 (60.6%) than in cohort 1 (70.6%) (comparison between groups not analyzed).

Conclusions: Unlike phase 3 studies of alemtuzumab, the patients included in LEMVIDA are older, have a longer duration of MS, higher disability and have received previous immunosuppressants. However, throughout the recruitment period, there is a tendency towards an early beginning of treatment with alemtuzumab, probably due to the evidence of higher effectiveness in the early stages of MS.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

Alemtuzumab es uno de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) más eficaces en esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) que puede ser utilizado en cualquiera de las dos principales estrategias de tratamiento: inducción y escalado. Cuando se utiliza como inductor, alemtuzumab suele posicionarse en las etapas iniciales de la enfermedad y en el primer escalón de los algoritmos terapéuticos¹ por su capacidad para estabilizar o mejorar la función neurológica y reducir la progresión de la discapacidad, de los brotes y de las nuevas lesiones en resonancia magnética (RM)²⁻⁶. Alemtuzumab también juega un papel importante en la estrategia de escalado terapéutico en pacientes con respuesta subóptima a un TME por persistencia de la actividad clínica y/o radiológica¹. La indicación en la ficha técnica (FT) europea anterior a noviembre de 2019 ha permitido a los clínicos cierta flexibilidad en la decisión de tratar con alemtuzumab ya que no se establecía una clara definición del candidato ideal ni del nivel de actividad clínica o radiológica para su uso⁷. En noviembre de 2019, tras conocerse el resultado del informe periódico sobre

farmacovigilancia, en el que se comunicaron reacciones adversas poco frecuentes pero graves, se inició una evaluación del balance riesgo-beneficio en sus indicaciones autorizadas en virtud del Artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, y se restringió su indicación a pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un ciclo completo con al menos un TME, o pacientes que evolucionan rápidamente a una EMRR grave, definida por ≥ 2 brotes incapacitantes en un año, y con ≥ 1 lesiones realizadas con gadolinio (Gd) o un aumento significativo de la carga lesional en T2. Actualmente, la práctica más común en nuestro entorno es el escalado a alemtuzumab por falta de respuesta al TME previo, aunque la falta de estudios publicados impide concluir cuál es la mejor secuencia de utilización de los fármacos inmunosupresores en EM de alta actividad.

El estudio LEMVIDA fue diseñado para evaluar la calidad de vida (CdV) percibida por los pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab. El objetivo de este análisis intermedio fue describir las características clínicas basales de los pacientes con EMRR que reciben alemtuzumab en España. Consideramos importante analizar la forma en que se está utilizando alemtuzumab en la práctica habitual en

España antes de las nuevas restricciones de uso, mostrar si hay un cambio a lo largo del tiempo en el perfil clínico del paciente candidato a recibir el fármaco y analizar datos en relación con la seguridad.

En el momento de la modificación de la FT, la inclusión de pacientes en el estudio se había completado y la mayoría había recibido los dos cursos de tratamiento inicial. Este trabajo presenta los resultados de un análisis intermedio del estudio LEMVIDA en el que se describe el cambio en las características basales de los pacientes incluidos a lo largo del periodo de reclutamiento, y cómo se modifica el paradigma de indicación de alemtuzumab en la práctica clínica.

Métodos

Diseño y población del estudio

LEMVIDA es un estudio nacional, en curso a la fecha del presente análisis, multicéntrico, observacional y prospectivo de tres años de seguimiento. Se han incluido pacientes adultos con EMRR que iniciaron alemtuzumab durante la práctica clínica habitual según las indicaciones de la FT, bien como primera opción de tratamiento o por respuesta subóptima a otro TME. El tiempo máximo desde la administración de alemtuzumab hasta la inclusión fue de ocho semanas.

La variable principal del estudio es la CdV, evaluada mediante la Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (MSIS-29, *Multiple Sclerosis Impact Scale*). Como variables secundarias se incluyen los niveles de fatiga y depresión, estado cognitivo, disfunción vesical, discapacidad, tasa de brotes, hallazgos en RM y datos de seguridad. En este análisis inicial se evaluaron todos los pacientes participantes en el estudio LEMVIDA que habían completado la visita basal entre octubre de 2016 y septiembre de 2018. En el momento del presente análisis, los pacientes continuaban en seguimiento cada seis meses.

En cumplimiento de la Declaración de Helsinki, el estudio fue aprobado por el comité ético de cada centro participante y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito.

VARIABLES Y RECOPIDA DE DATOS

Este análisis describe las siguientes características basales: edad, sexo, tiempo desde el diagnóstico de EM hasta el inicio de alemtuzumab, tiempo desde el último brote, puntuación EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) al inicio de alemtuzumab, número de brotes en los dos años anteriores, número y tipo de TME previo, número y localización de lesiones en la última RM (en secuencia T2 y realizadas con gadolinio en secuencia T1). La definición de brote fue la aparición de nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de previos atribuibles a la EM, de al menos 24 horas de duración en ausencia de fiebre, transcurridos al menos 30 días desde el episodio anterior.

Análisis de los datos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central y dispersión [media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico)], y las cualitativas con frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Se realizaron tres subanálisis en función de: (1) puntuación EDSS al inicio de alemtuzumab (EDSS 0-3; 3,5-4; $\geq 4,5$); (2) periodo de reclutamiento (cohorte 1: octubre de 2016 a marzo de 2017; cohorte 2: abril a septiembre de 2017; cohorte 3: octubre de 2017 a marzo de 2018; cohorte 4: abril a septiembre de 2018, y (3) enfermedad muy activa, definida como (a) ≥ 1 brote en el último año a pesar del TME, y ≥ 1 lesión Gd+ en T1 o ≥ 9 lesiones en T2⁸; o (b) pacientes sin tratamiento previo con ≥ 2 brotes en el último año y ≥ 1 lesión Gd+ en T1^{9,10}. El segundo subanálisis se realizó para evaluar si el perfil de los pacientes candidatos a recibir alemtuzumab ha variado con el tiempo a medida que los neurólogos adquieren experiencia con el fármaco. El subanálisis de los pacientes con EM muy activa servirá para valorar si la restricción actual de utilización de alemtuzumab impuesto por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) influye en la elección de alemtuzumab en población con EM de alta actividad. Por último, y aunque no fue objetivo de este análisis intermedio, consideramos que la revisión de los hallazgos de seguridad podría ser de interés en relación con la alerta de seguridad que llevó a la evaluación del riesgo-beneficio por parte de la EMA. Este análisis de la seguridad se realizó en el conjunto de pacientes con al menos una valoración de seguridad tras la inclusión en el estudio.

Los análisis se basaron en los datos disponibles; es decir, no se imputaron los datos perdidos, y el valor de significación estadística se estableció en 0,05. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

Resultados

A 28 de septiembre de 2018, se habían incluido un total de 167 pacientes, dos de los cuales no cumplieron con los criterios de selección. De los 165 pacientes evaluables, 161 habían completado la visita basal y se incluyeron en este análisis. La edad media fue $38,7 \pm 9,4$ años; el 67,1% eran mujeres y el 94,4% habían recibido TMEs previo. La media de TMEs previos fue $2,1 \pm 1,1$ (tabla 1) y los últimos TMEs recibidos antes de alemtuzumab fueron fingolimod y natalizumab en el 43,4% y 19,7% de los pacientes, respectivamente (tabla 1, fig. 1). Al inicio de alemtuzumab la duración media de la enfermedad era de $8,5 \pm 6,0$ años, la puntuación EDSS $3,3 \pm 1,7$ y el número medio de brotes en los dos años anteriores $1,8 \pm 1,3$ (tabla 1). El 55,4% de los pacientes presentaban una puntuación EDSS basal entre 0-3, y el 56% había tenido ≥ 2 brotes en los dos años anteriores. La última RM se realizó una media de $3,9 \pm 5,1$ meses antes de iniciar alemtuzumab, mostrando lesiones Gd+ en el 48,3% de los pacientes y un número de lesiones en secuencia T2 entre 10-50, en el 73%.

Tabla 1 Características basales de la cohorte LEMVIDA

	Cohorte LEMVIDA (N = 161)
Edad, años	38,7 ± 9,4
Mujer	108 (67,1)
<i>Tiempo desde el diagnóstico de EM, años</i>	
Media	8,5 ± 6,0
Mediana	7,9 (3,6-12,2)
<i>Tiempo desde el último brote, meses</i>	
Media	13,3 ± 19,7
Mediana	6,1 (2,8-12,7)
<i>Puntuación EDSS</i>	
Media	3,3 ± 1,7
Mediana	3,0 (2-4)
<i>Rangos de puntuación EDSS</i>	
0	4 (2,5)
1-1,5	18 (11,2)
2,0	32 (19,9)
2,5-3,0	35 (21,8)
3,5-4,0	34 (21,2)
4,5-5,5	18 (11,2)
≥ 6	20 (12,4)
<i>Brotos en los dos años anteriores</i>	
0	24 (14,9)
1	47 (29,2)
2	53 (32,9)
≥ 3	37 (23)
Media	1,8 ± 1,3
Mediana	2,0 (1-2)
<i>Lesiones Gd+ en T1</i>	
Media	5,2 ± 6,9*
Mediana	2 (1-7)*
Pacientes con lesiones	70/145 (48,3)
<i>Lesiones en T2</i>	
≤ 9	9/145 (6,2)
10-50	106/145 (73,1)
50-100	27/145 (18,6)
> 100	3/145 (2,1)
<i>TMEs previos</i>	
0	9 (5,6)
1	31 (19,3)
2	67 (41,6)
≥ 3	54 (33,5)
Media	2,1 ± 1,1
Mediana	2,0 (1,5-3,0)
<i>Últimos TMEs previos más frecuentes</i>	
Fingolimod	66 (43,4)
Natalizumab	30 (19,7)

Los datos se expresan como media ± DE, n/N disponible (%), o mediana (IQR).

DE: desviación estándar; EM: esclerosis múltiple; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); Gd: gadolinio; IQR: rango intercuartílico; TMEs: tratamientos modificadores de la enfermedad.

* Si se elimina el valor atípico de 45 lesiones Gd+, la media es 4,6 ± 5,0 y la mediana 2 (1-6,5).

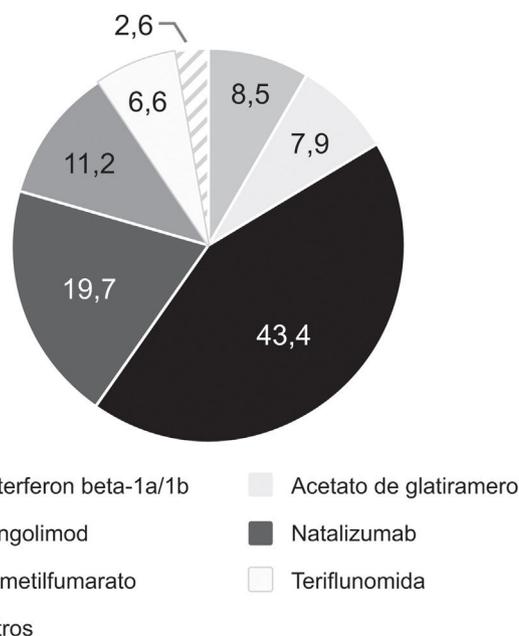


Figura 1 Últimos fármacos para la EM recibidos antes de alemtuzumab en la cohorte LEMVIDA. Otros: rituximab (n=3) y daclizumab (n=1).

Perfil del paciente que inicia alemtuzumab durante los dos años de reclutamiento

El porcentaje de pacientes que inició alemtuzumab resultó homogéneo en los cuatro semestres del periodo de reclutamiento: un 21% de los pacientes se incluyeron entre octubre de 2016 y marzo de 2017; 21% entre abril y septiembre de 2017; 27% entre octubre de 2017 y marzo de 2018; 30% entre abril y septiembre de 2018.

Se observaron cambios significativos en la EDSS basal y número de lesiones Gd+ en T1 entre las cuatro cohortes de reclutamiento (tabla 2). Los pacientes de la cohorte 1 tenían una puntuación EDSS significativamente más elevada que los pacientes de la cohorte 4 (4,1 ± 1,8 vs. 3,2 ± 1,7; p=0,040). La media de lesiones Gd+ en T1 fue significativamente superior en los pacientes de la cohorte 1 (que iniciaron alemtuzumab en una fecha más cercana a su aprobación en el año 2015), que en la cohorte 4 (10,9 ± 11,9 vs. 4,5 ± 5,7; p=0,020). El número de brotes fue similar en todas las cohortes (p=0,702), pero el porcentaje de pacientes que iniciaron alemtuzumab tras fingolimod o natalizumab fue inferior en la cohorte 4 (60,6%) que en la cohorte 1 (70,6%), aunque la comparación estadística entre grupos no se analizó (tabla 2).

Características basales en función de la puntuación EDSS al inicio de alemtuzumab

El 55,4% de los pacientes tenían una puntuación EDSS basal entre 0-3 y el 23,5% ≥ 4,5 (tabla 3). Aunque los pacientes con mayor puntuación EDSS eran de mayor edad (41,4 ± 8,2 años en pacientes con EDSS entre 3,5-4, y 41,5 ± 8,9 años con EDSS ≥ 4,5) y tenían una mayor duración de la EM (9,9 ± 5,0 años en pacientes con EDSS entre 3,5-4; 10,4 ± 7,0 años en

Tabla 2 Perfil del paciente que inicia alemtuzumab durante los dos años de reclutamiento

	Cohorte 1 Octubre de 2016-marzo de 2017 (N = 34)	Cohorte 2 Abril- septiembre de 2017 (N = 43)	Cohorte 3 Octubre de 2017-marzo de 2018 (N = 50)	Cohorte 4 Abril- septiembre de 2018 (N = 34)	p-valor
Edad, años	37,5 ± 9,3	38,6 ± 8,1	38,1 ± 9,7	41,0 ± 10,6	0,428
<i>Tiempo desde el diagnóstico de EM hasta inicio de alemtuzumab, años</i>					
Media	10,2 ± 5,6	7,7 ± 6,9	8,3 ± 5,5	8,2 ± 5,7	0,154
Mediana	6,6 (9,4-14,7)	6,9 (2,1-11,7)	8,1 (3,9-12,3)	7,5 (2,7-11,4)	
<i>Puntuación en EDSS</i>					
Media	4,1 ± 1,8	3,2 ± 1,6	2,9 ± 1,5	3,2 ± 1,7	0,034 [¶]
Mediana	4,0 (2,5 - 6)	2,5 (2-4)	3,0 (2-3,6)	3,0 (2-3,5)	
<i>Brotos en los dos años anteriores</i>					
Media	1,9 ± 1,5	1,8 ± 1,2	1,8 ± 1,3	1,5 ± 1,2	0,702
Mediana	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (0,8-2,3)	
<i>Lesiones Gd + en T1</i>					
Media	10,9 ± 11,9*	3,6 ± 4,6	4,0 ± 4,2	4,5 ± 5,7	0,029 ^{¶,*}
Mediana	9 (3,3-14,3)*	2 (1-3)	2 (1-6,3)	2 (1-5,5)	
Pacientes con lesiones	12/29 (41,4)	22/40 (55)	20/46 (43,5)	16/30 (53,3)	
<i>Número de lesiones en T2</i>					
≤ 9	1/31 (3,2)	3/41 (7,3)	4/47 (8,5)	1/26 (3,8)	0,151
10-50	22/31 (71)	30/41 (73,2)	30/47 (63,8)	24/26 (92,3)	
50-100	6/31 (19,4)	7/41 (17,1)	13/47 (27,7)	1/26 (3,8)	
>100	2/31 (6,5)	1/41 (2,4)	0 (0)	0 (0)	
<i>TMEs previos</i>					
Media	2,3 ± 0,9	1,9 ± 1,1	2,3 ± 1,1	2,1 ± 1,1	0,344
Mediana	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	
Pacientes con fingolimod o natalizumab	24/34 (70,6)	27/38 (71,1)	35/47 (74,5)	20/33 (60,6)	

Los datos se expresan en media ± DE, n/N disponible (%), o mediana (IQR).

DE: desviación estándar; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); EM: esclerosis múltiple; Gd: gadolinio. TMEs: tratamientos modificadores de la enfermedad. p-valor de la diferencia entre Cohorte 1 vs. Cohorte 2 (EDSS: p=0,020; lesiones Gd + en T1: p=0,006); p-valor entre Cohorte 1 vs. Cohorte 3 (EDSS: p=0,005; lesiones Gd + en T1: p=0,012); p-valor entre Cohorte 1 vs. Cohorte 4 (EDSS: p=0,040; lesiones Gd + en T1: p=0,020)

[¶] p-valor de la distribución de la variable entre los grupos.

* Si se elimina el valor atípico de 45 lesiones Gd +, la media es 7,8 ± 5,5, la mediana 9 (3-9) y el p-valor de la distribución entre grupos no es significativo (0,067).

pacientes con EDSS ≥ 4,5), no se observaron diferencias significativas en el número de brotes en función de la EDSS. El número basal de lesiones Gd + en T1 fue significativamente diferente en función de la puntuación EDSS (tabla 3).

Alemtuzumab en esclerosis múltiple muy activa

Ochenta y seis (86) pacientes presentaban una enfermedad muy activa. Este grupo tenía una edad media de 38 ± 9,5 años, una duración de la EM de 8,2 ± 5,7 años, una media de brotes en los dos años previos de 2,2 ± 1,1 y un tiempo medio desde el último brote de 4,4 ± 3 meses. La puntuación EDSS al inicio de alemtuzumab era 3,5 ± 1,5 y el número medio de lesiones Gd + 5,7 ± 7,9.

Los pacientes muy activos habían recibido una media de 2,2 ± 0,8 TMEs antes de alemtuzumab, siendo fingolimod y natalizumab los TMEs previos en el 50% y el 11,6% de los casos, respectivamente.

Resultados de seguridad

A 5 de diciembre de 2019, 148 pacientes continuaban en el estudio y 147 habían recibido los dos cursos de tratamiento inicial. Diecisiete pacientes interrumpieron el tratamiento con alemtuzumab por diversas razones, incluidas falta de eficacia (n=5), pérdida de seguimiento (n=5), retirada del consentimiento (n=3), decisión del investigador (n=2), cambio de tratamiento (n=1) y fallecimiento (n=1). Se reportaron 33 acontecimientos adversos (AAs) graves, 9 de los cuales se consideraron relacionados con alemtuzumab: 1 rash maculopapular, 1 trombocitopenia, 1 reacción cutánea, 2 pirexias, 1 linfocitosis hemofagocítica con desenlace fatal, 1 elevación de transaminasas, 1 reacción a la perfusión y 1 linfopenia.

La tabla 4 recoge otros AAs relacionados con alemtuzumab de intensidad leve o moderada en línea con los nuevos informes de reacciones inmunomediadas y cardiovasculares. La mayoría de las reacciones cardíacas/vasculares se

Tabla 3 Características de los pacientes según la puntuación EDSS al inicio de alemtuzumab

	EDSS (0-3) (N = 89)	EDSS (3,5-4) (N = 34)	EDSS (\geq 4,5) (N = 38)	p-valor
Edad, años	36,5 \pm 9,6	41,4 \pm 8,2	41,5 \pm 8,9	< 0,001 [¶]
Tiempo desde el diagnóstico de EM hasta inicio de alemtuzumab, años				
Media	7,2 \pm 5,6	9,9 \pm 5,0	10,4 \pm 7,0	0,005 [¶]
Mediana	6,5 (2,2-10,9)	10,1 (6,0-13,5)	8,4 (6,1-13,4)	
Brotos en los dos años anteriores				
Media	1,7 \pm 1,2	1,9 \pm 1,1	1,9 \pm 1,5	0,657
Mediana	2 (1-3)	2 (1-2,3)	2 (1-3)	
Lesiones Gd+ en T1				
Media	3,5 \pm 3,6	5,5 \pm 6,3	10,6 \pm 12,1*	0,038 [¶]
Mediana	2 (1-4)	2 (1-10)	9 (2-14)*	
Pacientes con lesiones	44/83 (53)	13/32 (40,6)	13/30 (43,3)	
Lesiones en T2				
\leq 9	7/81 (8,6)	2/33 (6,1)	0 (0)	
10-50	61/81 (75,3)	24/33 (72,7)	21/31 (67,7)	0,238
50-100	12/81 (14,8)	7/33 (21,2)	8/31 (25,8)	
>100	1/81 (1,2)	0 (0)	2/31 (6,5)	
TMEs previos				
Media	2,0 \pm 1,1	2,3 \pm 1,0	2,4 \pm 1,0	0,180
Mediana	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	
Pacientes con fingolimod o natalizumab	52/82 (63,4)	25/33 (75,8)	29/37 (78,4)	

Los datos se presentan en media \pm DE, n/N disponible (%) o mediana (IQR).

DE: desviación estándar; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); EM: esclerosis múltiple; Gd: gadolinio; TMEs: tratamientos modificadores de la enfermedad.

p-valor de la diferencia entre Grupo EDSS (0-3) vs. Grupo EDSS (3,5-4): (edad: p=0,001; tiempo hasta inicio de alemtuzumab: p=0,009; lesiones Gd+ en T1: p=0,421); p-valor de la diferencia entre Grupo EDSS (0-3) vs. Grupo EDSS (\geq 4,5): (edad: p=0,002; tiempo desde diagnóstico hasta inicio de alemtuzumab: p=0,011; lesiones Gd+ en T1: p=0,010)

[¶] p-valor de la distribución de la variable entre los grupos.

* Si se elimina el valor atípico de 45 lesiones Gd+, la media es 7,8 \pm 6,6, la mediana 7,5 (2-11) y el p-valor de la distribución entre grupos no es significativo (0,081).

Tabla 4 Hallazgos de seguridad de intensidad leve o moderada

	Número de AAs	AAs relacionados con alemtuzumab
Trastornos cardiacos/vasculares	19	9 AAs, 8 de los cuales se produjeron durante la perfusión: 2 HTA durante los ciclos 1 y 2 1 hipotensión durante el ciclo 1 3 bradicardias (1 durante el ciclo 1 y 2 durante el ciclo 2) 2 taquicardias durante los ciclos 1 y 2
Hepatitis autoinmune/lesión hepática/anomalías de las enzimas hepáticas	11	5 AAs 4 casos de aumento de transaminasas 1 caso de hepatotoxicidad del que no pudo descartarse infección por CMV.
Trastornos endocrinos/anomalías de tiroides	32	22 AAs
Trombocitopenia/nivel bajo de plaquetas	9	8 AAs en un paciente durante el curso de la PTI

El análisis de seguridad se realizó en el conjunto de pacientes con al menos una valoración de seguridad tras la inclusión. Dado que los criterios de selección permitían iniciar alemtuzumab hasta ocho semanas antes de la inclusión en el estudio, sólo obtuvimos datos de seguridad dentro de los cinco días posteriores a la primera perfusión en 89 pacientes.

AAs: acontecimiento adverso; CMV: citomegalovirus; HTA: hipertensión; PTI: púrpura trombocitopénica inmune.

notificaron durante la perfusión. No se observaron episodios de accidente cerebrovascular hemorrágico, disección de las arterias cervicocefálicas, hemorragia alveolopulmonar, ni casos de hepatitis autoinmune.

Discusión

La población del estudio LEMVIDA, con una duración media de la enfermedad de unos ocho años, una puntuación media

Tabla 5 Resultados basales de LEMVIDA, CARE-MS II⁵ y las cohortes de práctica real TREAT-MS¹⁸ y MS One-to-One¹⁹

	Lemvida (N = 161)	Care-Ms II (N = 426)	Treat-Ms (N = 779)	MS One-to-One (N = 494)
<i>Edad, años</i>	38,7 ± 9,4	34,8 ± 8,4	35,8 ± 9,2	38,9 ± 8,7
<i>Mujeres</i>	108 (67,1)	281 (66)	550 (70,6)	74,3
<i>Duración de la enfermedad, años</i>				
Media	8,5 ± 6,0	4,5 ± 2,7	7,3 ± 6,3	8,0 ± 6,3
<i>Puntuación EDSS</i>				
Media	3,3 ± 1,7	2,7 ± 1,26	2,9 ± 1,7	3,0 ± 1,7
Mediana	3,0 (2-4)	2,5 (0-6,5)	2,5 (1,5-4)	3,0 (0,0-8,0)
<i>Brotos en los dos años anteriores</i>				
Media	1,8 ± 1,3	—	2,2 ± 1,8	—
Mediana	2,0 (1-2)	2,0 (1,9)	—	—
<i>Lesiones Gd + en T1</i>				
Media	5,2 ± 6,9	2,28 ± 6,02	—	—
Mediana	2 (1-7)	0 (0-72)	—	—
Pacientes con lesiones	70/145 (48,3)	178/420 (42,4)	—	—
<i>TME previos</i>				
0	9 (5,6)	0 (0)	116 (15)	0 (0)
1	31 (19,3)	299 (70)	163 (21)	163 (33)
2	67 (41,6)	92 (22)	241 (31)	149 (30,2)
≥ 3	54 (33,5)	35 (8,2)	225 (29)	182 (36,8)
Media	2,1 ± 1,1	1 ± 0,7	—	—
Mediana	2,0 (1,5-3,0)	1 (1-4)	—	—
<i>Inmunosupresores previos a alemtuzumab</i>				
Fingolimod	66 (43,4)	0	168 (21,6)	161 (32,6)
Natalizumab	30 (19,7)	15 (4)	116 (14,9)	99 (19,8)

Los datos se expresan en media ± DE, n/N disponible (%), o mediana (IQR).

DE: desviación estándar; EDSS: escala ampliada del estado de discapacidad (*Expanded Disability Status Scale*); EM: esclerosis múltiple; Gd: gadolinio.

Los datos no se muestran si no están recogidos en los diferentes estudios.

EDSS de 3,3 y una media de dos TMEs previos, presenta una peor situación clínica basal que la incluida en los ensayos clínicos del programa clínico de alemtuzumab²⁻⁵, donde los pacientes eran más jóvenes (34,8 ± 8,4 años en CARE-MS II⁵), con menor duración de la EM (4,5 ± 2,7 años en CARE-MS II⁵), menor discapacidad (EDSS entre 2-2,7 según el estudio) y menor exposición previa a TMEs (1 TME en el estudio CARE-MS II⁵) (tabla 5). Más de la mitad de los pacientes del estudio LEMVIDA presentaban actividad clínica y radiológica a pesar de haber recibido al menos dos TMEs. Por todo ello, *a priori*, se trata de una población con un peor pronóstico en cuanto al riesgo de progresión de la discapacidad¹¹⁻¹³ y una mayor posibilidad de presentar menor respuesta a alemtuzumab en comparación con la población de los estudios fase 3 CARE-MS^{2,14-16}. La práctica clínica entre los neurólogos que participaron en el estudio LEMVIDA muestra cómo en general se pospone el inicio de alemtuzumab hasta una fase más tardía de la enfermedad después de la falta de respuesta a otros TMEs. Aunque este hallazgo no diverge de las últimas recomendaciones de expertos europeos¹⁷, es contrario al concepto de inducir con alemtuzumab un cambio tolerogénico precoz en el sistema inmune. Otras grandes cohortes prospectivas similares a nuestra serie, como el

estudio alemán TREAT-MS (n = 779)¹⁸ o el programa canadiense MS One-to-One (n = 494)¹⁹ (tabla 5), revelan la misma tendencia en las decisiones del tratamiento a medida que progresa la enfermedad (resultados no publicados).

La falta de un perfil de paciente candidato a tratamiento claramente definido, de biomarcadores validados para la predicción de la respuesta e incluso la falta de una definición clara de actividad radiológica en la indicación de alemtuzumab, pueden haber supuesto condicionantes para la elección del momento más adecuado en la indicación del fármaco. El hecho de que en la actualidad muchos de los pacientes que inician alemtuzumab han estado previamente expuestos a TMEs no disponibles ni comercializados durante el desarrollo clínico del fármaco (como por ejemplo, fingolimod) y la ausencia de información clínica en este sentido, refuerzan la importancia de disponer de cohortes de pacientes con este perfil. Estos estudios en curso^{18,19} junto con el estudio LEMVIDA, aportarán información sobre el uso de alemtuzumab en la práctica clínica real.

Los pacientes que al iniciar alemtuzumab presentaban una EDSS ≥ 3,5 (44,8%) tenían una mayor edad, duración la enfermedad y número de lesiones Gd + en T1 que aquellos con EDSS < 3,5, aunque la tasa de brotes y la actividad en RM

(secuencia T2) fue similar. Estos datos del estudio LEMVIDA muestran el considerable número de pacientes con una EM evolucionada tratados con alemtuzumab en la práctica clínica real. Aunque la proporción de pacientes con EDSS 0-3 es notable (55%), resulta inferior al estudio CARE-MS II (69%). Sin embargo, si nos fijamos en la forma en que han evolucionado a lo largo del tiempo las características clínicas basales de los pacientes que iniciaron alemtuzumab en LEMVIDA, se observa un cambio en esta tendencia, ya que en los últimos años el tratamiento se inició en una fase más precoz y con menor grado de discapacidad y actividad de la EM debido, probablemente, a una mayor experiencia con el fármaco y la constatación de mayor efectividad cuando se utiliza en etapas más tempranas. Los pacientes que iniciaron alemtuzumab en 2016 presentaban una puntuación EDSS casi un punto mayor que aquellos que iniciaron tratamiento en 2018 (4,1 vs. 3,2) y el doble de lesiones Gd + en secuencia T1 (10,9 vs. 4,5). La tasa de brotes y el número de TME previos resultaron similares, pero la proporción de pacientes que cambió a alemtuzumab desde inmunosupresores selectivos, como fingolimod o natalizumab, disminuyó en la última cohorte (70,6% vs. 60,6%). Esto sugiere un cambio en la práctica clínica de los neurólogos durante los dos años de reclutamiento del estudio, mostrando una tendencia a iniciar alemtuzumab de forma más temprana y en pacientes con menor discapacidad, en lugar de prescribirlo como tratamiento de tercera línea tras natalizumab o fingolimod, indicados en pacientes con EM muy activa o grave de evolución rápida^{20,21}.

Conclusiones

Este artículo publica los datos basales de una amplia cohorte de pacientes con EMRR tratados con alemtuzumab en la práctica real en España. Aunque el estudio LEMVIDA incluyó una población principalmente caracterizada por una mayor duración de la enfermedad y discapacidad, también demuestra una tendencia creciente hacia un inicio temprano de alemtuzumab en pacientes previamente tratados. Estos resultados se publican después del procedimiento del Artículo 20 para reevaluar el riesgo-beneficio de alemtuzumab, por lo que también resulta importante comunicar los hallazgos de seguridad con el fármaco en una población que no coincide exactamente con la nueva indicación. Esperamos que los datos finales del estudio LEMVIDA sirvan para mostrar el perfil de pacientes que se benefician del uso de alemtuzumab, y para entender mejor el perfil de seguridad del fármaco. Mientras tanto, en este análisis intermedio no se encontraron problemas de seguridad inesperados asociados a alemtuzumab.

La interpretación de estos resultados puede verse limitada por el carácter observacional del estudio. Tampoco debemos ignorar que la situación que refleja este análisis probablemente esté cambiando a medida que aparecen nuevos datos del fármaco.

Contribución de los autores

JCAC, BCS, GIA, ROC, ARA contribuyeron a la concepción y diseño del estudio. JEML, BCS, ARA y CCH participaron

en la recogida de datos. JEML y ROC redactaron el borrador del artículo. Todos los autores contribuyeron al análisis e interpretaron de los datos, revisaron de forma crítica el manuscrito y aprobaron la versión final para su publicación.

Financiación

El estudio LEMVIDA fue patrocinado por Sanofi.

Conflicto de intereses

JEML ha recibido becas y honorarios por consultoría o conferencias de Almirall, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Roche y Teva. JCAC ha recibido honorarios como miembro del consejo asesor de Sanofi. BCS declara que la Unidad de Inmunología Clínica ha recibido donaciones de: Sanofi, Roche, Novartis, Merck, Biogen Idec, Teva, Almirall, Celgene, Mylan y Bayer, así como honorarios por participación en reuniones y congresos de: Sanofi, Roche, Novartis, Merck y Celgene. GIA ha recibido honorarios como conferenciante o miembro de consejos asesores de Bayer, Biogen Idec, Novartis, Sanofi, Merck Serono, Almirall, Roche, Actelion, Celgene y Teva. ROC es empleado de Sanofi y puede tener acciones y/o opciones sobre acciones de la empresa. ARA ha recibido honorarios como conferenciante o miembro de comités asesores de Biogen, Sanofi, Merck, Novartis, Roche y Teva. CCH ha recibido honorarios como conferenciante o miembro de comités asesores de Merck, Sanofi, Teva, Novartis y Biogen Idec.

Agradecimientos

Los siguientes investigadores son miembros del Grupo del Estudio LEMVIDA y atendieron a los pacientes participantes en este estudio. Los autores agradecen a todos ellos su colaboración y apoyo: L. Forero (H. Puerta del Mar), E. Agüera (H. Reina Sofía), E. Durán Ferreras (C. H. de Huelva), A. Alonso (H. R. U de Málaga), S. Eichau (H. Virgen Macarena), M. González Platas (H. U. de Gran Canaria Doctor Negrín), M. J. Sedano Tous (H. Marqués de Valdecilla), N. Téllez (H. C. de Valladolid), A. B. Caminero Rodríguez (H. Nuestra Señora de Sonsoles), D. Pérez (H. El Bierzo), S. Martínez Yelamos (H. de Bellvitge), A. Saiz (H. Clinic), J. Batlle (H. Sant Pau i Santa Tecla), G. Martín (H. Virgen de la Cinta), L. Ramió Torrentà (H. Dr. Josep Trueta), J. Sotoca (H. Mutua de Terrassa), E. Jiménez (H. San Pedro de Alcántara), A. Rodríguez Regal (C. H de Pontevedra), J. M. Prieto (H. C. U. de Santiago), J. R. Lorenzo (H. Povisa), E. Álvarez (H. Álvaro Cunheiro), M. A. Llana (H. Arquitecto Marcide), A. López Real (H. U. A Coruña), A. Candelieri (H. Rafael Méndez), T. Ayuso (C. H. Navarra), A. Álvarez de Arcaya (H. Txagorritxu), A. Belenguer (H. G. de Castellón), F. Gascón Jiménez (H. C. de Valencia), L. Berenguer (H. Marina Baixa).

Los autores también agradecen a Isabel Caballero, de Dynamic Science S.L., por su apoyo durante la redacción de este artículo, financiado por Sanofi.

Bibliografía

1. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *May Clin Proc.* 2014;89:225–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002>.
2. 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.* 2012;380:1819–28, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3).
3. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2008;359:1786–801, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>.
4. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology.* 2012;78:1069–78, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824e8ee7>.
5. 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.* 2012;380:1829–39, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1).
6. Fox EJ, Sullivan HC, Gazda SK, Mayer L, O'Donnell L, Melia K, et al. A single-arm, open-label study of alemtuzumab in treatment-refractory patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2012;19:307–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03507.x>.
7. EMA. Lemtrada (alemtuzumab): EU summary of product characteristics. [online]. [consultado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information.en.pdf>.
8. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012;11:420–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70056-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70056-X).
9. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009;256:405–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-0093-1>.
10. Krieger S, Singer B, Freedman M, Lycke J, Berkovich R, Margolin D, et al. Treatment-Naive Patients with Highly Active RRMS Demonstrated Durable Efficacy with Alemtuzumab over 5 Years (S51.003). *Neurology.* 2016;86(16 Supplement.):S51.003.
11. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16:1202–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02708.x>.
12. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59:344–52, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20740>.
13. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2009;8:545–59, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70082-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70082-1).
14. 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, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>.
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, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>.
16. Menge T, Stuve O, Kieseier BC, Hartung H-P. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology.* 2014;83:87–97, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000540>.
17. 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, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-016-0394-8>.
18. Akgün K, White R, Kern R, Engelmann U, Haase R, Guikema B, et al. Real-World Effectiveness of Alemtuzumab in Relapsing-Remitting MS Patients in Germany: Interim Results of the TREAT-MS Study (P3.2-057). *Neurology.* 2019;92(15 Supplement).
19. Smith A, Hashemi L, Poole E, Gehchan A. Services Real-World Evidence of Patients Treated With Alemtuzumab in Canada. In: *7th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting*; 2017. Paris, France, 2017.
20. EMA. Gilenya (fingolimod): EU summary of product characteristics. [online]. [consultado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information.en.pdf>.
21. EMA. Tysabri (natalizumab): EU summary of product characteristics [online]. [consultado 25 Mar 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information.en.pdf>.