



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

ALEMTUZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE. UN EJEMPLO DE LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACIÓN PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

CURSO 2019-20

AUTOR: MACIEJ CWIERTNIEWSKI
TUTORA: DRA NIEVES TÉLLEZ LARA

ÍNDICE:

I.	RESUMEN	2
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
	II.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE:	3
	II.2 ALEMTUZUMAB:	9
III.	HIPÓTESIS DE TRABAJO:.....	10
IV.	OBJETIVOS:	11
V.	METODOLOGÍA:	11
VI.	RESULTADOS:	12
VII.	DISCUSIÓN:	17
VIII.	CONCLUSIÓN:.....	19
IX.	BIBLIOGRAFÍA:.....	19
X.	ANEXOS:	21

I. RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica e inmunomediada que afecta al sistema nervioso central. Entre sus tratamientos de alta eficacia podemos destacar alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado con diana en el antígeno CD52, presente en linfocitos T y B. Después de demostrar su eficacia en los estudios pivotaes en fase III, fue aprobado como fármaco de segunda línea para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente. Más adelante, en los estudios postcomercialización, se encontró una mayor frecuencia y gravedad de los efectos adversos por lo que la European Medicines Agency restringió su uso a una tercera línea de tratamiento. Se realiza una revisión bibliográfica de los estudios postcomercialización de alemtuzumab poniendo en valor su ayuda para conocer el comportamiento real del fármaco.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a chronic, immunomediated disease that affects the central nervous system. Among its highly effective treatments we can highlight alemtuzumab, a humanized monoclonal antibody with target on CD52 antigen, present in T and B lymphocytes. After proving its efficacy in pivotal phase III studies, it was approved as a second line drug for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. Later, in post marketing studies, a higher frequency and severity of adverse effects was found, so the European Medicines Agency restricted its use to a third line of treatment. A bibliographic review of post marketing studied is carried out, focusing attention on its help to understand the real behavior of the drug.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple, alemtuzumab, estudios postcomercialización.

KEY WORDS

Multiple Sclerosis, alemtuzumab, post marketing studies.

II. INTRODUCCIÓN

II.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE:

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e inmunomediada que afecta al sistema nervioso central. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres, con una razón mujer/hombre 2,5/1 y una edad de inicio que generalmente se sitúa entre los 20 y los 40 años. Además, la incidencia de la EM es directamente proporcional a la distancia al Ecuador, siendo más frecuente en Europa, Estados Unidos y Australia y menos frecuente en Asia y en las zonas tropicales.¹

FISIOPATOLOGÍA DE LA EM:

La teoría más aceptada sobre el evento inicial que ocurre en esta enfermedad es la que defiende una activación en la periferia de Linfocitos T autorreactivos por estímulos aun no bien conocidos. Estas células autorreactivas activadas estimularían otras células como los linfocitos B, linfocitos T CD8, mastocitos, granulocitos y monocitos. Estas, son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y una vez dentro del sistema nervioso central (SNC) se continua y se amplifica la cascada inflamatoria. Esto termina con la destrucción de la mielina que recubre los axones de las neuronas.¹

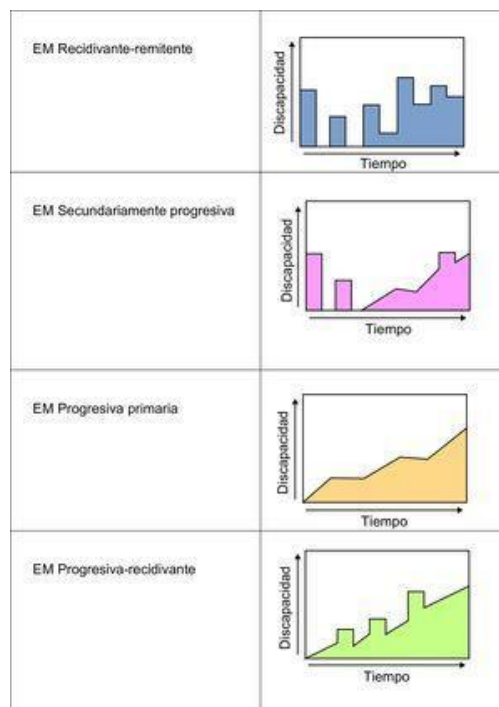
Aunque la causa de la activación inicial de los linfocitos es desconocida, se conocen genes que pueden causar una predisposición a esta enfermedad, siendo el más estudiado el HLA-DRB1, que se encuentra en el cromosoma 6. La EM tiene un origen multifactorial, donde ante una predisposición genética y ciertos factores ambientales podrían propiciar el desarrollo de la enfermedad. Hasta el 60-70% del riesgo total podría deberse a factores genéticos (existe un riesgo compartido en gemelos monocigotos del 30-40% de padecer la enfermedad mientras que solo un 3-5% en los dicigotos) al que se sumarían factores ambientales aun no bien identificados, entre los que se proponen el déficit de vit D, el tabaco, infecciones previas, entre ellas, la más estudiada es la del virus Epstein Barr, dietas ricas en sal y azúcar posiblemente por modificaciones epigenéticas como la metilación.²

CLÍNICA DE LA EM:

La clínica de esta enfermedad se debe a la alteración de la función neuronal. La pérdida de la mielina del axón genera una alteración de la transmisión del impulso eléctrico y

esto, dependiendo de la región del SNC afecta, generará unos síntomas u otros. La pérdida de mielina deja desprotegido al axón y esto acaba alterando el metabolismo normal de la neurona, y con el tiempo, esta acaba degenerando.

La expresión clínica generalmente se manifiesta en forma de fenómenos agudos, denominados brotes, o en forma de clínica degenerativa lenta. Simplificando los fenotipos de presentación clínica de la EM, podríamos decir que existen tres. El primero corresponde a la forma más frecuente, llamada remitente recurrente (RR), supone el 85-90% de formas de inicio y se caracteriza por iniciar la enfermedad en forma de brotes, que se deben a una inflamación y desmielinización de forma aguda, potencialmente recuperable, total o parcialmente (más rápida con el uso de corticoides). Dependiendo de donde se sitúe la inflamación, aparecerán unos síntomas u otros. Cuando el daño axonal aparece, por pérdida mantenida de la mielina, se desarrollan los síntomas progresivos, que se deben a una degeneración axonal y del soma neuronal. Esta degeneración, una vez se desarrolla es definitiva, no recuperable. De esta manera, una forma remitente recurrente puede evolucionar a una forma secundariamente progresiva (SP). El 10-15% restante de los pacientes debuta con un fenotipo progresivo desde el inicio, sin brotes, sería la forma primariamente progresiva (PP).^{3, 4}



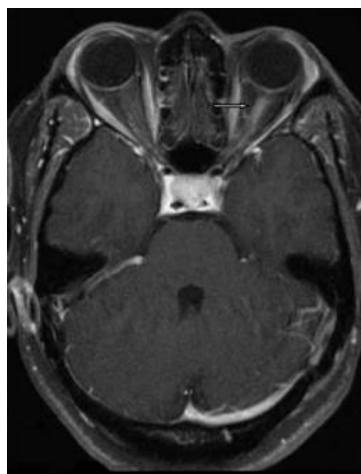
Fenotipos de presentación clínica de la EM⁵

La EM puede afectar a cualquier parte del sistema nervioso central siendo los patrones más frecuentes:

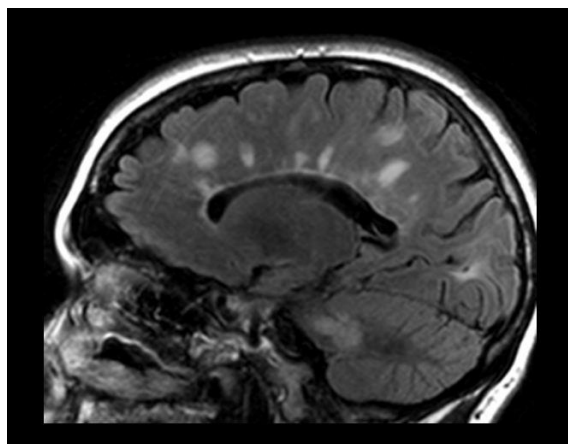
1. **Mielitis**: Topografía lesional más frecuente. Inflamación en la médula espinal, sobre todo cervical y dorsal. Son mielitis no transversas (es decir la clínica NO es de sección medular). En función de la localización, la sintomatología va a ser diferente (síntomas sensitivos y/o motores por debajo del nivel lesional, clínica esfinteriana,...)
2. **Neuritis óptica** (segunda forma de presentación más frecuente). Inflamación del nervio óptico generalmente unilateral (aunque puede ser bilateral secuencial o simultánea). Además es retrobulbar, es decir, la inflamación se produce detrás de la papila. Esto produce dolor al movilizar el ojo, y pérdida de visión progresiva unilateral.
3. **Tronco-cerebelo**: Lesiones que asientan de forma muy característica en los laterales del mesencéfalo, protuberancia, bulbo y cerebelo. Los síntomas serán disartria, disfagia, vértigo, diplopía, dismetría, trastorno sensitivo-motor y ataxia
4. **Hemisférica cortical**: Infrecuente. En ocasiones son lesiones pseudotumorales hiperintensas en la resonancia magnética, según la localización los síntomas variarán. Puede haber clínica sensitivo-motora, trastornos del habla (afasias) y trastorno campimétrico.



Mielitis



Neuritis óptica



Lesiones hemisféricas y cerebelosas

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE^{5, 6}:

En lo que al tratamiento de la esclerosis múltiple se refiere, podemos abarcar tres campos: el tratamiento de los brotes, el tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad y el tratamiento sintomático.

TRATAMIENTO DE BROTES:

Se realiza con corticoides intravenosos u orales a grandes dosis. Aunque los corticoides no afectan al curso de la enfermedad, han demostrado reducir los síntomas, mejorar la función motora y acortar el tiempo de los brotes. En brotes graves y en pacientes refractarios a los corticoides, estaría indicado el recambio plasmático terapéutico.

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD:

Estos fármacos tienen el objetivo de reducir la tasa de brotes y la aparición de nuevas lesiones en la resonancia magnética y tienen escaso beneficio demostrado en las fases progresivas de la esclerosis múltiple.

Estos tratamientos se dividen conceptualmente en fármacos de moderada eficacia (o de primera línea) y fármaco de alta eficacia (o de segunda línea). Generalmente el inicio de un tratamiento en una persona con EM se hace con fármacos de moderada eficacia, y en caso de mala respuesta, o fallo terapéutico, se escala a los de elevada eficacia. Los primeros se caracterizan por tener una eficacia moderada, en torno a un 60%-70% de eficacia, un buen perfil de seguridad y un coste económico moderado. Los fármacos de

elevada eficacia tienen una eficacia en torno al 80%-90%, tienen más riesgos y un mayor coste económico.

Por otro lado, los fármacos se diferencian en la vía de administración. Existen fármacos orales, autoinyectados subcutáneos e intramusculares y fármacos de administración intravenosa.

Un porcentaje de pacientes que inicia tratamiento de primera línea con el tiempo desarrolla fracaso terapéutico. Esto quiere decir que deja de tener los beneficios esperados sobre la aparición de nuevas lesiones o brotes y la enfermedad sigue activa. Cuando esto sucede, se procede al cambio de estrategia, escalando a un fármaco de segunda línea o alta eficacia. Existen varios fármacos de cada grupo:

- | | | |
|---------------------------------------|---|-------------------|
| 1. Interferón beta 1- a sc (Rebif®) | } | Moderada eficacia |
| 2. Interferón beta 1-a im (Avonex®) | | |
| 3. Interferón beta 1-b (Betaferon®) | | |
| 4. Acetato de glatirámico (Copaxone®) | | |
| 5. Teriflunomida (Aubagio®) | | |
| 6. Dimetilfumarato (Tecfidera®) | | |
| 7. Cladribina (Mavenclad®) | } | Alta eficacia |
| 8. Natalizumab (Tysabri®) | | |
| 9. Fingolimod (Gilenia®) | | |
| 10. Alemtuzumab (Lemtrada®) | | |
| 11. Ocrelizumab (Ocrevus®) | | |
| 12. Mitoxatrina (Novantrone®) | | |

La elección entre un fármaco u otro, dentro de cada grupo, se hace en función de aspectos relacionados básicamente con el objetivo terapéutico (buscamos una eficacia moderada o necesitamos alta eficacia), el riesgo asumible e individualizado de cada

fármaco en cada paciente y de la conveniencia (preferencias razonadas del paciente y del médico).

La elección de un fármaco de los del primer grupo, de eficacia moderada suele ser más fácil, sin embargo, cuando es necesario escalar a un fármaco de segunda línea el proceso se complica, generalmente porque hay aspectos, como la seguridad, los riesgos del fármaco, que además pueden ser distintos para cada paciente, y que deben poderse controlar de forma individual.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:

Por otro lado, existe el tratamiento enfocado en el manejo de algunos síntomas de la enfermedad, como el dolor, la espasticidad, el insomnio y la clínica esfinteriana. Están en estudio los derivados endocannabinoides utilizados sobre todo para el control de la espasticidad y el dolor neuropático en enfermos con esclerosis múltiple, además sabiendo que provocan una modulación de la respuesta inmunitaria, incluyendo la neuroprotección.⁷

Se ha aprobado también el uso de fampridina con claras mejoras en la marcha de estos pacientes.⁸

IMPORTANCIA DEL CORRECTO EQUILIBRIO RIESGO BENEFICIO EN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO:

Con cualquier fármaco debemos tener en cuenta las idiosincrasias de cada paciente y los riesgos que un fármaco podría ocasionar. Sin embargo, este capítulo se hace especialmente complejo cuando pasamos a fármacos de segunda línea. En este escenario debemos contraponer el riesgo de la enfermedad frente al riesgo del fármaco.

Esta necesidad de contraponer el riesgo de la enfermedad frente al riesgo del fármaco la aprendimos con el uso de natalizumab. Natalizumab, un anticuerpo monoclonal, fue la primera droga aprobada como terapia de alta eficacia en EM, en 2006; un anticuerpo monoclonal de uso intravenoso, con gran capacidad para controlar la actividad de la enfermedad pero que se ha relacionado con el desarrollo de una infección cerebral, a veces mortal, la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Esta situación, ha forzado al desarrollo de nuevas moléculas, para satisfacer las demandas no cubiertas de eficacia y escasa toxicidad, no conseguidas con los fármacos previos. Tras natalizumab, se aprobó fingolimod y posteriormente alemtuzumab. Ambos buscaban mayor eficacia y mejor perfil de toxicidad que natalizumab.

Por su particularidad, en este trabajo nos centraremos en alemtuzumab.

II.2 ALEMTUZUMAB:

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que tiene como diana el antígeno CD52, una proteína expresada en grandes cantidades en los linfocitos T y B. Al unirse el fármaco a esta molécula, provoca la lisis celular, disminuyendo así el componente celular y humoral de la enfermedad. La indicación para la que se aprobó alemtuzumab fue: pacientes adultos con una esclerosis múltiple remitente recurrente activa, pese a tratamientos previos. Su aprobación inicial en Europa se limitó pues a una segunda línea. Alemtuzumab se administra intravenosamente 5 días consecutivos, seguidos de 3 días consecutivos 1 año después. Después de ello, el paciente queda sin tratamiento, con la opción de retratar anualmente con nuevos ciclos si reaparece la actividad.^{1, 9, 10}

La aprobación de este fármaco se fundamentó en los resultados de los ensayos clínicos pivotaes fase III del fármaco:

- **Estudio CARE-MS I:**¹⁰ Ensayo clínico, doble ciego, randomizado, comparado con brazo activo interferón beta 1^a subcutáneo en pacientes naïve. El objetivo primario fue la tasa de brotes. Alemtuzumab redujo la tasa anual de brotes en un 54,9% en comparación con interferón beta 1a subcutáneo (IFN beta 1a sc) durante 2 años. El 77,6% de los pacientes que recibieron alemtuzumab no tuvieron ninguna recaída en su curso (vs 58,7 con el uso de IFN beta 1a sc). Además, mostró una reducción de las lesiones nuevas en la RM, que formaban parte de objetivos secundarios.
- **Estudio CARE-MS II:**⁹ Estudió el uso de alemtuzumab en pacientes con una EMRR activa con tratamiento previo con IFN beta-1a sc. Se pudo observar una reducción en las recaídas: 65,4 % de pacientes tratados con alemtuzumab (vs 46,7% con IFN beta-1a). Además, alemtuzumab mejoró la puntuación en la escala de discapacidad y, al igual que el estudio anterior, las lesiones en la resonancia magnética.

Los efectos adversos graves observados en estos estudios fueron muy infrecuentes. La importancia de su conocimiento radica en la gravedad que acarrear, llegando algunos de ellos a ser mortales. Podríamos destacar entre los más relevantes: la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), que apareció en aproximadamente el 1 % de pacientes,

nefropatías por anticuerpos frente a membrana basal glomerular (0,3 % de pacientes) o trastornos del tiroides (36% de los pacientes), todos ellos causados por fenómenos autoinmunes generados por el propio fármaco. Además, existieron reacciones asociadas a la infusión muy frecuentes, aunque (solo en el 3% de los pacientes fueron graves), infecciones leves en un 71% de los pacientes (graves en un 2,7%) y neoplasias malignas como cáncer de tiroides, melanoma, enfermedades linfoproliferativas y linfoma, sin mostrar diferencias con respecto al grupo control.^{9, 10}

El balance riesgo/beneficio favorable permitió que alemtuzumab fuese aprobado por la gran eficacia que demostró en el tratamiento de la EM RR.

Años más adelante, la existencia de casos mortales debidos a su utilización, así como nuevos efectos adversos cardiovasculares y nuevas enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, Guillain-Barré) provocaron que la European Medicines Agency (EMA) restringiese su uso hasta que volviese a evaluar el fármaco y crease unas nuevas recomendaciones para su uso. Es así como la EMA estableció que alemtuzumab pasaba a ser un fármaco de tercera línea, pudiéndose utilizar también en casos en los que el resto de los medicamentos estuviesen contraindicados y la enfermedad fuese muy activa.

Ante el reciente aporte de estos nuevos efectos adversos en esos estudios postcomercialización, nos hemos visto obligados a hacernos algunas preguntas: ¿Cómo realmente actúa alemtuzumab en la práctica clínica? ¿La tasa de efectos adversos graves es en la práctica clínica la misma que aparece en los ensayos clínicos? ¿Qué nuevos efectos adversos se recogen con el uso en la práctica clínica?

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

Nuestra hipótesis de trabajo, considerando la reciente información publicada en relación con el uso de alemtuzumab en práctica clínica, era que en nuestra serie de pacientes con EM y tratados con alemtuzumab encontraríamos una mayor incidencia de patología tiroidea y efectos adversos no descritos en los ensayos clínicos.

IV. OBJETIVOS:

El objetivo inicial de este trabajo fue: Revisar en nuestra práctica clínica habitual los datos de eficacia y toxicidad no esperada, en pacientes con EM y en tratamiento con alemtuzumab.

Debido al estado de alarma y motivados por la crisis sanitaria por el SARS-CoV-2 nos hemos visto obligados a cambiar el objetivo por no poder seguir con la metodología inicial, que nos obligaba a la revisión de historias clínicas en el centro hospitalario.

Teniendo en cuenta las particularidades de este fármaco, nuestro nuevo objetivo fue: Revisar datos postcomercialización de alemtuzumab y poner en valor la ayuda de este tipo de estudios, pues nos muestran el comportamiento real de fármaco en práctica clínica, fuera de un escenario idealizado, como el de los ensayos clínicos, y permiten reposicionar el uso del tratamiento en un nuevo escalón, diferente al propuesto inicialmente.

V. METODOLOGÍA:

La idea inicial fue hacer un estudio retrospectivo recogiendo los datos de las historias clínicas de todos los pacientes con EM tratados con alemtuzumab en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Las variables que se querían recoger para cada paciente fueron: fecha de inicio de la enfermedad, tipo de esclerosis múltiple, tasa de brotes durante el año previo al uso de alemtuzumab, número y tipo de tratamientos previos al alemtuzumab, EDSS basal, fecha de inicio de alemtuzumab, ciclos de alemtuzumab, brotes y fecha de primer brote después de la utilización de alemtuzumab, EDSS al año y a los dos años post alemtuzumab, existencia de nuevas lesiones en la resonancia magnética a los dos años, así como la presencia de efectos adversos.

Debido a la crisis sanitaria y al confinamiento impuesto no pudimos acudir al centro hospitalario para revisar historias ni bases de datos y hemos optado por realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización de alemtuzumab en la práctica clínica y los efectos adversos encontrados, sobre todo postcomercialización, cosa que ha forzado a las agencias reguladoras de fármacos a cambiar su opinión sobre alemtuzumab y a desplazar su uso a una tercera línea.

Para realizar esta revisión, inicialmente hemos buscado si existe algún estudio de extensión de los ensayos clínicos en fase III (CARE MS I y CARE MS II) y posteriormente hemos utilizado la base de datos Pubmed para encontrar otros estudios sobre pacientes tratados con este fármaco.

La búsqueda en Pubmed se realizó mediante las palabras clave: "Alemtuzumab", "Multiple Sclerosis" y "Clinical trial". Se han revisado todos los artículos disponibles desde la actualidad hasta 2018 (incluido), existiendo un total de 203. De estos, hemos seleccionado los que más se ajustan a nuestra revisión. Inicialmente habíamos realizado la búsqueda hasta 2019, existiendo 73 artículos. De ellos, consideramos que pocos se ajustaban a la revisión así que decidimos ampliarlo hasta 2018.

VI. RESULTADOS:

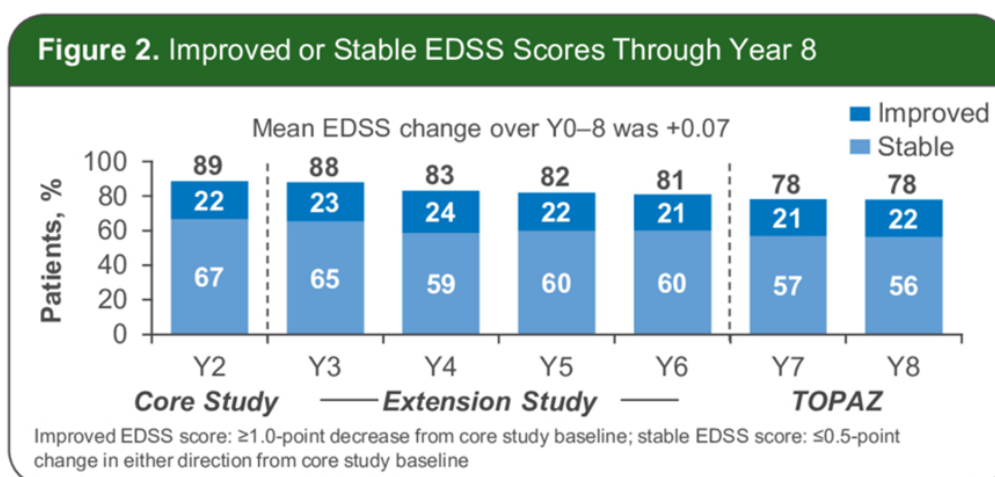
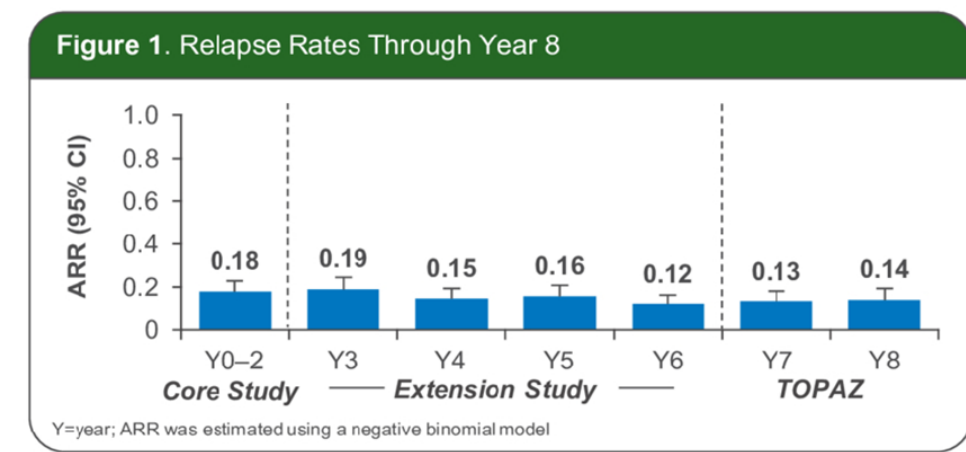
ESTUDIOS DE EXTENSIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PIVOTALES CARE-MS I Y II:

Después de los estudios en fase III (CARE MS I y CARE MS II) con una duración de 2 años se hizo una extensión de cuatro años (NCT00930553) en la que los pacientes podían continuar en observación. Durante este periodo, la mayoría de los pacientes no precisó retratamiento (64% en la extensión de CARE MS I y 55% en la extensión de CARE MS II), demostrando que los dos ciclos del inicio fueron suficientes para controlar la actividad de la enfermedad durante 6 años.¹¹ Tras ella, los pacientes pudieron continuar con el estudio TOPAZ, de cinco años y que aún está en proceso.

De los 376 pacientes que terminaron el estudio CARE-MS I, 299 (77%) permanecieron en el seguimiento durante 8 años. Después del estudio CARE-MS II, de 435 pacientes, 300 (69%) permanecieron en seguimiento. En el estudio de extensión de CARE-MS I 197 personas (56%) no recibieron un curso adicional de alemtuzumab durante 8 años de seguimiento¹² mientras que en el estudio de extensión de CARE MS II no lo recibieron 172 pacientes (44%)¹³. Los motivos por los que los pacientes recibieron otro curso de Alemtuzumab fueron brote (47%-53%), actividad en la resonancia magnética (18%-27%) o ambos.^{12, 13}

Durante la fase de extensión, y hasta el año 8, se observó que la reducción de brotes se mantenía (58% de los pacientes no tuvo un nuevo brote de la enfermedad en el estudio de extensión CARE MS I¹² vs 48% en el estudio de extensión CARE MS II¹³). En el octavo año, el 78 % de los pacientes en el estudio de extensión de CARE-MS I

mejoraron o estabilizaron su discapacidad en comparación con el estudio inicial¹² (vs 70% en la extensión del estudio CARE MS II¹³). En la figura 1 podemos observar la ratio de remisión hasta el octavo año. En la figura 2 podemos ver la mejora o estabilización de la discapacidad.¹³



Al final del octavo año, el 71% de los pacientes estuvo estable en cuanto a la discapacidad en el estudio de extensión de CARE MS I (vs 64% en el estudio de extensión de CARE MS II).¹³

La incidencia de los efectos adversos fue menor en los años 3-8 del seguimiento comparado con el estudio inicial (en los años 1 y 2). La incidencia de efectos adversos tiroideos alcanzó su punto más alto en el año 3 y se fue reduciendo hasta el año 8. La incidencia acumulada en los años 1-8 fue de 43,7% de efectos adversos tiroideos, siendo un 5,1% graves.^{12,13} Podemos observar la incidencia de efectos adversos en la tabla 1.

No existieron trombocitopenias inmunes después de un periodo de monitorización de 48 meses siguiendo el último uso de alemtuzumab.^{12,13}

Hubo 10 casos de cáncer maligno en los 8 años: 2 cáncer de tiroides, 3 carcinomas de células basales, 2 melanomas malignos in situ, 1 linfoma de células B, 1 carcinoma escamoso y 1 cáncer de mama. Ninguno de ellos se consideró asociado a la utilización de Alemtuzumab.^{12,13}

La incidencia de infecciones se redujo gradualmente a lo largo de los 8 años. En el primer año la proporción de pacientes con infecciones fue de 63,2% mientras que en el octavo año fue de 28,4%. La proporción de infecciones graves fue reducida, nunca superando el 3,3% de pacientes por cada año (ver tabla 1).^{12,13}

Hasta el octavo año, la reacción adversa más frecuente fue la reacción relacionada con la infusión del medicamento, aunque la frecuencia de reacciones graves fue reducida.^{12,13}

Ocurrieron 6 muertes durante el estudio TOPAZ (años 7 y 8): muerte súbita, 2 suicidios, neumonía, bloqueo atrioventricular y una muerte sin causa conocida.^{12,13}

Table 1. Incidence of AEs by Year								
	Incidence, %							
	Y1 (N=435) ^b	Y2 (N=434)	Y3 (N=412)	Y4 (N=387)	Y5 (N=367)	Y6 (N=357)	Y7 (N=336)	Y8 (N=310)
Any AE	94.7	92.6	83.3	81.4	79.8	77.0	63.7	52.6
Serious AEs	12.6	9.9	10.2	14.5	10.4	9.0	9.2	7.7
Infections	63.2	61.8	50.0	50.6	44.7	44.0	35.7	28.4
Serious infections	2.1	1.8	1.2	2.3	1.9	1.7	3.3	1.3
Autoimmune AEs ^c								
Thyroid AEs	5.1	8.8	17.2	5.4	3.3	4.2	2.4	1.0
Serious thyroid AEs	0	0.5	3.2	1.3	0	0.3	0.3	0
ITP	0.2	0.7	0.2	1.8	0.3	0.6	0	0
Nephropathies	0	0.2	0	0	0	0	0.3	0
Malignancies	0	0.5	0.5	0	0	0.6	0.6	0.6

Existieron 26 pacientes (7,4%) que dejaron de ser tratados con alemtuzumab durante cada uno de los estudios de extensión. Las causas más frecuentes de abandono fueron: retirada del consentimiento (3,2%), efectos adversos fatales (1,1%), fin por decisión del médico (0,9%) y fin del estudio por el patrocinador en el lugar de estudio del paciente (0,3%).^{12,13}

Quizá el dato más interesante de estas fases de extensión fue que no se observaron efectos adversos diferentes a los descritos en los ensayos clínicos. Aspecto que nos hacía pensar que el uso a largo plazo era seguro.

Sin embargo, en paralelo fueron surgiendo publicaciones de casos aislados de reacciones adversas, algunas de ellas graves y con resultado fatal, atribuidas a alemtuzumab, muchas de ellas con base inmunomediada, que hicieron saltar la alarma de los usuarios del fármaco. De ahí que se iniciase un análisis exhaustivo y una observación especial de lo que ocurría con el fármaco en práctica clínica habitual. Pronto empezaron a salir publicaciones del uso del fármaco postcomercialización, con relaciones de casos y metaanálisis que intentaron arrojar más luz sobre los riesgos reales de alemtuzumab y su equilibrio riesgo/beneficio en EM.

En la búsqueda realizada en Pubmed, se podrían destacar estos estudios:

En 2019 se hizo una revisión cuyo objetivo fue aportar una visión global de los efectos adversos mortales de alemtuzumab, recopilando resultados de toda la base de datos de European Medicines Agency.

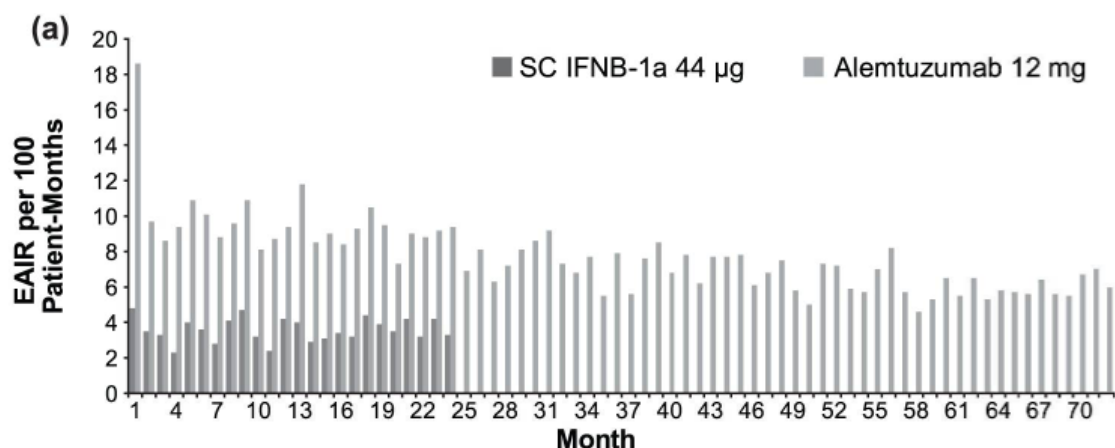
Se identificaron nueve casos mortales con una probable relación causal con el uso de alemtuzumab. Seis de estos pacientes fallecieron en el primer mes de tratamiento con alemtuzumab: uno de hemorragia intracerebral, dos de síndrome de disfunción multiorgánica y shock séptico, uno de listeriosis, uno de neumonía y el último de agranulocitosis. Por otro lado, cuatro pacientes fallecieron con posterioridad al primer mes de tratamiento con alemtuzumab por: hepatitis autoinmune, trombocitopenia inmunomediada, anemia hemolítica y agranulocitosis. Este estudio remarca que los efectos adversos mortales relacionados con el uso de este fármaco ocurren más frecuentemente de lo establecido por la literatura escrita hasta ahora. Además, una porción muy significativa ocurre en el primer mes de tratamiento de esta enfermedad.¹⁴

En un informe de un centro de salud italiano, se describe que de un total de 35 pacientes que estuvieron en tratamiento con alemtuzumab, 16 de ellos (45,7%) tuvieron efectos adversos. De estos, el 23% eran efectos adversos graves. En particular, se informó de casos de anemia hemolítica autoinmune, pancitopenia, hepatitis E viral y meningoencefalitis no infecciosa.¹⁵

En un estudio acerca de la disfunción tiroidea observada en pacientes con EM tratados con alemtuzumab en Reino Unido, de un total de 248 pacientes estudiados, 102 desarrollaron trastornos tiroideos (41,1%), principalmente enfermedad de Graves (71,6%). La mediana de aparición fue a los 17 meses. Además, se encontraron 3 casos de tiroiditis y 16 de hipotiroidismo.¹⁶

Contrariamente a lo que dice la literatura previa, se encontró una mayor prevalencia de enfermedad de Graves que necesitó tratamiento antitiroideo prolongado o definitivo.

En un estudio acerca de las infecciones encontradas en pacientes con esclerosis múltiple tratados con alemtuzumab, se mostró que alemtuzumab presentaba más frecuentemente infecciones que IFN beta subcutáneo durante el primer año (58,7% vs 41,4%) y en el segundo año (52,5% vs 37,7%) pero en los pacientes tratados con alemtuzumab la incidencia de infecciones se fue reduciendo: al tercer año 46,6%, al cuarto año 42,8%, al quinto año 40,9% y al sexto año 38,1%. La incidencia de infecciones graves fue muy rara (1,0%-1,8% al año). La mayoría fueron moderadas e incluían, sobre todo: infecciones de trato respiratorio superior, infecciones del tracto urinario e infecciones herpéticas mucocutáneas. Estas últimas disminuyeron al ser tratadas con aciclovir profiláctico. El conteo de linfocitos después de la terapia con alemtuzumab demostró no predecir el riesgo de infección.¹⁷



Gráfica 1: podemos observar la incidencia de infecciones con interferón beta subcutáneo y con alemtuzumab, observando que esta última se va reduciendo a medida que pasan los años.

En un estudio realizado en Alemania sobre el vitíligo en pacientes con esclerosis múltiple tratados con alemtuzumab se observó que 3 pacientes desarrollaron vitíligo, 52, 18 y 14 meses después de la utilización de Alemtuzumab, apareciendo una dermatitis con

infiltrados de lin T CD8. Son necesarios más estudios para clarificar los mecanismos por los que se produjeron.¹⁸

Además de todas estas publicaciones de series de pacientes, existen publicaciones de casos únicos que describen: urticaria crónica espontánea refractaria¹⁹, infección simultánea de CMV y listeria²⁰, poliangeitis microscópica²¹, alopecia areata²², y miositis autoinmune²³ después de la utilización de alemtuzumab.

VII. DISCUSIÓN:

Los estudios postcomercialización aportan información complementaria a los ensayos clínicos en fase III, pudiendo ir a favor y confirmando los resultados o pudiendo ir en contra, haciéndose más interesante aun una reevaluación del fármaco. Este último es el caso de alemtuzumab, siendo ese contraste de resultados el que provocó que este fármaco pasase a ser un fármaco de tercera línea.

Quería hacer hincapié en el desconocimiento de la proporción real de los efectos adversos de los fármacos en estudios en fase III. Después de realizar un estudio en fase I, creado fundamentalmente para observar la farmacocinética y farmacodinamia de una sustancia, se procede a la fase II. Es en esta fase cuando realmente se plantea la toxicidad y eficacia de esa sustancia en un objetivo específico y en una muestra reducida. La fase II es una primera evidencia que sirve como proceso de selección para ver que fármacos pueden tener una utilidad terapéutica y un verdadero potencial para poder ser desarrollados en la fase III, en la que ya podemos llamar a esa sustancia medicamento. El objetivo principal de los estudios en fase III es verificar la acción terapéutica de esa nueva sustancia en un número más grande de pacientes, así como valorar un índice riesgo/beneficio. Aquí, se consideran los efectos adversos más frecuentes, además de otros más específicos.²⁴

Una vez un fármaco es comercializado, se sigue con su examen, exponiéndose a un número mucho mayor de pacientes, además del hecho de que los pacientes tratados con este medicamento no cumplen los estrechos criterios de inclusión que se utilizaban para seleccionar a los pacientes en los ensayos clínicos. Esta parte es la fase IV, estando formada por los estudios postcomercialización. Aquí se puede observar un porcentaje más real de la incidencia de los efectos adversos y conocer otros más raros que no se conocían antes, además de encontrar indicaciones diferentes para la utilización del fármaco. La información que obtenemos en la práctica clínica va

adaptando así los usos que damos a cada medicamento. Entre muchos otros ejemplos, podríamos nombrar a Dolutegravir, un antiviral utilizado contra el virus de la inmunodeficiencia humana, que fue contraindicado en embarazadas por sus efectos teratógenos en los niños o fármacos retirados en el pasado por sus graves efectos adversos como Cincofeno (fármaco analgésico utilizado en la gota y retirado por su hepatotoxicidad) o Nebacumab (un anticuerpo monoclonal utilizado para combatir la sepsis, retirado por el exceso de mortalidad).

Hasta este momento se ha visto que alemtuzumab es efectivo en la reducción de brotes y discapacidad por EM tanto en los estudios postcomercialización como en los estudios pivotaes (CARE MS I y CARE MS II).

En lo que respecta a los efectos adversos autoinmunes, como púrpura trombopénica idiopática, anemia hemolítica, pancitopenia o nefropatías, su frecuencia en los estudios postcomercialización ha sido más baja comparada con los ensayos clínicos según el estudio de extensión de CARE MS I y CARE MS II durante 8 años. Las excepciones fueron la patología tiroidea, que fue muy superior a la encontrada en los ensayos clínicos pivotaes, y la neutropenia, cuya incidencia en los estudios poscomercialización fue más alta, pero hay que tener en cuenta que sería más baja si incluyésemos las neutropenias no graves.^{13, 14}

Por otro lado, hay estudios que si destacan el aumento de efectos adversos, diferentes a los encontrados en ensayos clínicos, destacando los mortales, y volviendo a mostrar una mayor frecuencia de efectos adversos tiroideos. Es necesario recalcar que las frecuencias postcomercialización no son directamente comparables con el ensayo clínico puesto que hubo diferencias en la metodología y duración del seguimiento. Además, los informes podrían incluir casos no graves, diagnósticos imprecisos y casos duplicados.

Considerando el balance riesgo-beneficio de alemtuzumab y la existencia de otros fármacos con eficacia demostrada en el tratamiento de la esclerosis múltiple RR, parece razonable que alemtuzumab pase a ser un fármaco de tercera línea. Es necesario advertir que son necesarios más estudios sobre este fármaco y un periodo de observación del tratamiento para conocer exactamente la incidencia de sus efectos adversos. El estudio TOPAZ sigue activo y continuará aportando información.

VIII. CONCLUSIÓN:

Los estudios post comercialización aportan datos capaces de modificar, en cualquier dirección, el posicionamiento terapéutico inicial de un fármaco. Los ensayos clínicos demostraron que alemtuzumab es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple activa, sin embargo, han sido los estudios postcomercialización, los que han permitido un mejor conocimiento del perfil de seguridad del fármaco, hasta el punto de obligar a modificar su posicionamiento terapéutico, pasando de considerarse una estrategia de segunda línea, a ser en la actualidad de tercera.

IX. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de LEMTRADA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema>
2. Hojati Z. Molecular genetic and epigenetic basis of multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017;958:65–90. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-47861-6_6
3. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* [Internet]. 2017 Apr 1;389(10076):1336–46. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
4. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2019 Jan 1;92(1):26 LP – 33. Available from: <http://n.neurology.org/content/92/1/26.abstract>
5. Martínez-Altarrriba MC, Ramos-Campoy O, Luna-Calcaño IM, Arrieta-Antón E. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semer - Med Fam* [Internet]. 2015;41(6):324–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359314003256>
6. Fernández O, Fernández VE, Guerrero M. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2015;11(77):4622–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000815>
7. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2016;15(6):513–28. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997216300349>

8. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Oct 1;68(4):494–502. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.22240>
9. 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* [Internet]. 2012 Nov 24;380(9856):1829–39. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
10. 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* [Internet]. 2012 Nov 24;380(9856):1819–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
11. 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* [Internet]. 2017 Aug 4;10(10):343–59. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756285617722706>
12. Comi G, Alroughani R, Boster AL, Bass AD, Berkovich R, Fernández Ó, et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler J* [Internet]. 2019 Nov 25;1352458519888610. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458519888610>
13. Alroughani R, Singer BA, Broadley S, Eichau S, Hartung H, Havrdova EK, et al. Alemtuzumab Improves Clinical and MRI Disease Activity Outcomes, Including Slowing of Brain Volume Loss, in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients Over 8 Years: Care-MS li Follow-up (topaz Study). *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Nov 1;26:258. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.086>
14. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):497. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4507-6>
15. di Iorio M, Di Stefano V, Farina D, Di Tommaso V, Travaglini D, Pietrolongo E, et al. Data of safety in a single-center alemtuzumab treated population. *Data Br* [Internet]. 2020 Feb 28;29:105341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181303>
16. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannavo S, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2019 Aug 26;43.
17. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, Arnold DL, Cohen JA, Coles AJ, et al. Infection risk

with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 Oct 5;25(12):1605–17. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458518796675>

18. Ruck T, Pfeuffer S, Schulte-Mecklenbeck A, Gross CC, Lindner M, Metze D, et al. Vitiligo after alemtuzumab treatment. *Neurology* [Internet]. 2018 Dec 11;91(24):e2233 LP-e2237. Available from: <http://n.neurology.org/content/91/24/e2233.abstract>
19. Hu H, Reddell S, Riminton S, Chan C, Urriola N. Refractory chronic spontaneous urticaria after the use of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2020 Jan 1;7(2):e661. Available from: <http://nn.neurology.org/content/7/2/e661.abstract>
20. Pappolla A, Midaglia L, Boix Rodríguez CP, Puig AA, Lung M, Camps IR, et al. Simultaneous CMV and Listeria infection following alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2018/12/26. 2019 Feb 5;92(6):296–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587519>
21. Sauer E-M, Schliep S, Manger B, Lee D-H, Linker RA. Microscopic polyangiitis after alemtuzumab treatment in relapsing-remitting MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2018 Sep 1;5(5):e488. Available from: <http://nn.neurology.org/content/5/5/e488.abstract>
22. Chan J, Traboulsee A, Sayao A-L. Case of alemtuzumab-related alopecia areata management in MS. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019 Jan 1;6:e516.
23. Aouad P, Yiannikas C, Fernando SL, Parratt J. A case of autoimmune myositis after treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* [Internet]. 2018 Oct 1;4(4):2055217318819012. Available from: <https://doi.org/10.1177/2055217318819012>
24. IDOATE A, IDOPE Á. 2.4. Investigación y ensayos clínicos.

X. ANEXOS:

Enlace al vídeo: <https://drive.google.com/open?id=1TNUAtp7GARPQIJJa-7p3nrcwWAweUliRW>

ALEMTUZUMAB EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE UN EJEMPLO DE LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACIÓN PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Maciej Cwierniewski
Autor

Dra Nieves Téllez Lara
Tutora

INTRODUCCIÓN

ESCLEROSIS MÚLTIPLE:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica e inmunomediada que afecta al sistema nervioso central. Existe una gran cantidad de fármacos para el tratamiento modificador de la enfermedad, pudiendo dividirlos en fármacos de moderada y alta eficacia, incluyendo en este último grupo el fármaco en el que nos vamos a centrar.

ALEMTUZUMAB:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, que tiene como diana el antígeno CD52, una proteína expresada en los linfocitos T y B. Después de dos estudios en fase III, CARE MS I y CARE MS II, en los que demostró una alta eficacia, fue aprobado como fármaco de segunda línea para la EM de subtipo remitente-recurrente. Los efectos adversos graves observados en estos estudios fueron muy infrecuentes. Podemos destacar: la púrpura trombocitopénica autoinmune (0,3% de pacientes), trastornos del tiroides (36% de pacientes), reacciones asociadas a la infusión (muy frecuentes, pero graves en 2,7% de pacientes) o neoplasias malignas como cáncer de tiroides, melanoma y enfermedades linfoproliferativas.

Años más adelante, la existencia de casos mortales debido a su utilización, así como nuevos efectos adversos cardiovasculares y nuevas enfermedades autoinmunes (hepatitis autoinmune, Guillain-Barré) provocaron que la European Medicines Agency (EMA) restringiese su uso a la tercera línea de tratamiento.

OBJETIVOS

Revisar datos postcomercialización de alemtuzumab en pacientes con EM poniendo en valor la ayuda de este tipo de estudios, pues nos muestran el comportamiento real del fármaco en práctica clínica, fuera de un escenario idealizado, como el de los ensayos clínicos.

METODOLOGÍA

Hemos realizado una revisión bibliográfica sobre la utilización de alemtuzumab en la práctica clínica. Inicialmente hemos buscado si existe algún estudio de extensión de los ensayos clínicos en fase III (CARE MS I y CARE MS II) y después hemos realizado la búsqueda en Pubmed mediante las palabras clave: "Alemtuzumab", "Multiple Sclerosis" y "Clinical trial". Se han seleccionado los estudios que más se ajustaban a nuestra revisión.

CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos demostraron que alemtuzumab es eficaz en el tratamiento de la esclerosis múltiple activa, sin embargo, han sido los estudios postcomercialización, los que han permitido un mejor conocimiento del perfil de seguridad del fármaco, hasta el punto de obligar a modificar su posicionamiento terapéutico, pasando de considerarse una estrategia de segunda línea, a ser en la actualidad de tercera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de LEMTRADA. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema>
2. Comi G, Alroughani R, Boster AL, Bass AD, Berkovich R, Fernández Ó, et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler J* [Internet]. 2019 Nov 25;1352458519888610. Available from: <https://doi.org/10.1177/1352458519888610>
3. Alroughani R, Singer BA, Broadley S, Eichau S, Hartung H, Havrdova EK, et al. Alemtuzumab Improves Clinical and MRI Disease Activity Outcomes, Including Slowing of Brain Volume Loss, in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis Patients Over 8 Years: Care-MS II Follow-up (topaz Study). *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 Nov 1;26:258. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.086>
4. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, Bellastella G, Centanni M, Cannavo S, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2019 Aug 26;43.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de los estudios en fase III (CARE MS I y CARE MS II), se realizó una extensión de cuatro años. Tras ella, los pacientes pudieron continuar con el estudio TOPAZ. De los 375 pacientes que terminaron el estudio CARE MS I, 299 (77%) permanecieron en el seguimiento durante 8 años, mientras que 435 (69%) lo hicieron después del estudio CARE MS I.

Durante los 8 años de seguimiento se observó que la reducción de brotes se mantenía (Figura 1) y se mejoró o se estabilizó la discapacidad de los pacientes.

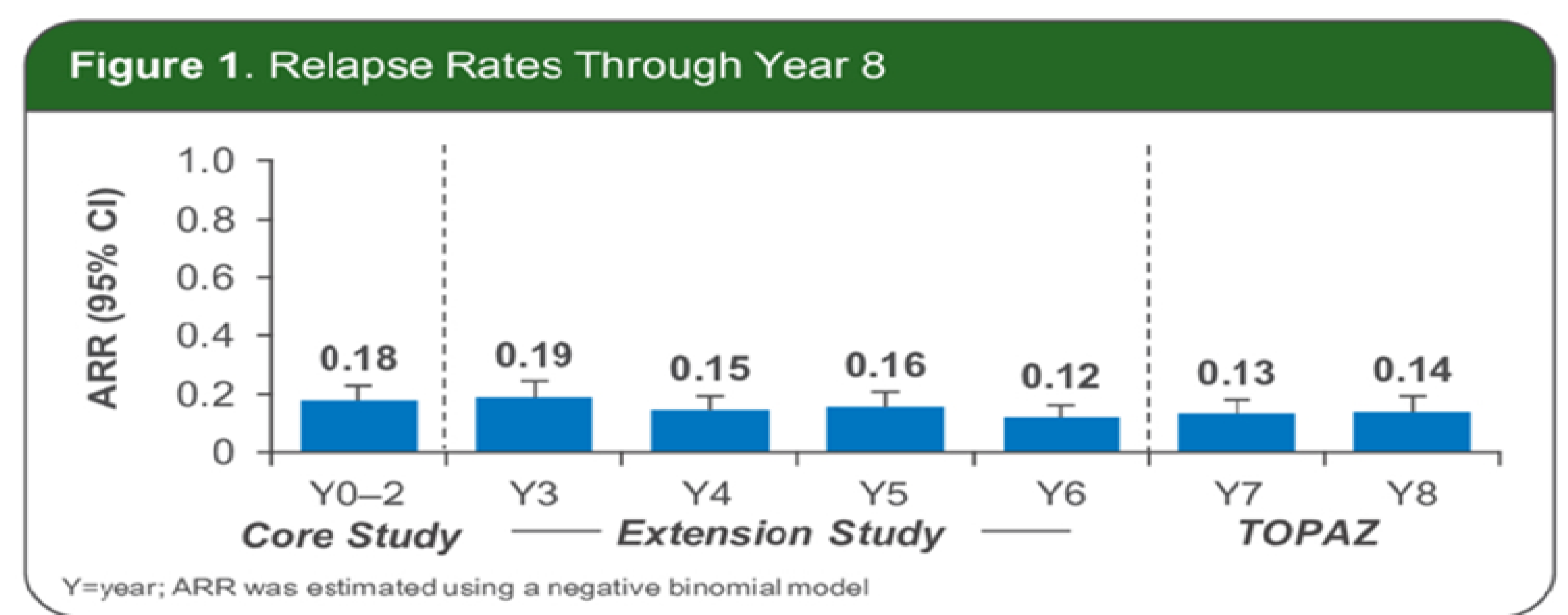


Figura 1: Ratio de remisión de la enfermedad hasta el octavo año

La incidencia de efectos adversos fue menor en los años 3-8 del seguimiento comparado con el estudio inicial (años 1 y 2). (Tabla 1)

	Incidence, %							
	Y1 (N=435) ^b	Y2 (N=434)	Y3 (N=412)	Y4 (N=387)	Y5 (N=367)	Y6 (N=357)	Y7 (N=336)	Y8 (N=310)
Any AE	94.7	92.6	83.3	81.4	79.8	77.0	63.7	52.6
Serious AEs	12.6	9.9	10.2	14.5	10.4	9.0	9.2	7.7
Infections	63.2	61.8	50.0	50.6	44.7	44.0	35.7	28.4
Serious infections	2.1	1.8	1.2	2.3	1.9	1.7	3.3	1.3
Autoimmune AEs ^c								
Thyroid AEs	5.1	8.8	17.2	5.4	3.3	4.2	2.4	1.0
Serious thyroid AEs	0	0.5	3.2	1.3	0	0.3	0.3	0
ITP	0.2	0.7	0.2	1.8	0.3	0.6	0	0
Nephropathies	0	0.2	0	0	0	0	0.3	0
Malignancies	0	0.5	0.5	0	0	0.6	0.6	0.6

Tabla 1: incidencia de efectos adversos cada año

Paralelamente surgieron otros estudios en los que se constató un aumento de la incidencia y mortalidad de efectos adversos:

- En una revisión de la base de datos de la EMA se encontraron 9 casos mortales con probable relación causal con alemtuzumab por causas infecciosas o de etiología autoinmune como hepatitis, trombocitopenia o anemia hemolítica.
- Un estudio constató que de 35 pacientes, 16 (45,7%) tuvieron efectos adversos después de ser tratados con alemtuzumab. De ellos el 23% fueron graves.
- De 248 pacientes tratados con alemtuzumab en un estudio en Reino Unido, 102 (41,1%) desarrollaron trastornos tiroideos, principalmente, enfermedad de Graves.
- En otros estudios se observaron nuevos casos de efectos adversos desconocidos hasta ahora, como: vitíligo, alopecia areata, poliangeitis microscópica o miositis autoinmune.

Los estudios postcomercialización aportan información complementaria a los ensayos clínicos en fase III. En el caso de alemtuzumab, el contraste de resultados provocó que este fármaco pasase a ser un fármaco de tercera línea.

Considerando el balance riesgo-beneficio de alemtuzumab y la existencia de otros fármacos con eficacia demostrada en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente, parece razonable que alemtuzumab pase a ser un fármaco de tercera línea. Sin embargo, son necesarios más estudios del fármaco para conocer exactamente la incidencia de sus efectos adversos.