



Sección III: capítulo 7

Alemtuzumab

Alemtuzumab

Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino*

* Neuróloga

Hospital General del ISSSTE Villahermosa, Tabasco.

Citar como: Cerino PVM. Alemtuzumab. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2023; 51 (2): 77-79. <https://dx.doi.org/10.35366/113416>

GRUPO FARMACOLÓGICO

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado recombinante anti-CD52. CD52 es un antígeno de superficie celular que es altamente expresado por linfocitos T y B, los principales mediadores de inflamación en la esclerosis múltiple. Este antígeno es expresado en menor proporción en células NK (*natural killer*), monocitos y macrófagos, con poca a nula expresión en neutrófilos, células plasmáticas y células madre de la médula ósea.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

Promueve la inmunomodulación a través de la depleción y subsecuente repoblación de células B y T. Se une de forma selectiva a CD52, presumiblemente a través de citólisis mediada por células dependientes de anticuerpos, citólisis dependiente de complemento e inducción a la apoptosis.² Se asocia a reconstitución diferencial de subtipos de células T, remodela las células inmunes innatas y favorece el balance de las citosinas inflamatorias que en conjunto pueden contribuir a su eficacia de larga duración.^{3,4}

DOSIS

Alemtuzumab se administra de forma intravenosa 12 mg una vez al día durante cinco días consecutivos (total de 60 mg), seguido a los 12 meses por 12 mg diarios por tres

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Esclerosis múltiple (EM) recurrentemente remitente, en caso de falla a dos o más TME (terapias modificadoras de la enfermedad),⁵ o enfermedad altamente activa.

Además de ser usado para EM, es utilizado también como terapia para anemia aplásica, otros trastornos mieloproliferativos, enfermedad injerto contra huésped, entre otros.

ENSAYOS QUE AVALAN

Alemtuzumab, bajo el nombre comercial Lemtrada, fue aprobado en noviembre de 2014 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y en enero de 2014 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente remitente; sustentado por los ensayos CAMM-SS223 fase II, el CARE-MS1 fase III que comparó alemtuzumab vs placebo, y el ensayo CARE-MS2 también fase III, que usó la misma dosis y esquema de administración.^{6,7}

días consecutivos (total 36 mg). Tratamiento subsecuente de 12 mg por tres días consecutivos (total de 36 mg) puede ser administrado si se considera necesario; los cursos de tratamiento deben ser administrados no antes de 12 meses después de la última dosis del ciclo previo.⁸

Recibido: 15/04/2023. Aceptado: 09/05/2023.

Correspondencia: Dra. Victoria Matilde Cerino Palomino
E-mail: vickycerino@gmail.com



ADMINISTRACIÓN

Se recomienda premedicación con corticoesteroides (metilprednisolona 1 g o equivalente) inmediatamente antes de alemtuzumab por los primeros tres días de cada curso de tratamiento. Antihistamínicos o antipiréticos deben considerarse también. La infusión de alemtuzumab debe ser administrada en no menos de cuatro horas.⁹

Se recomienda profilaxis antiviral (para infección por herpes) con aciclovir de 200 mg cada 12 horas, empezando en el primer día de tratamiento y continuando por al menos uno a dos meses después de completar el ciclo de alemtuzumab o hasta que la cuenta de CD4+ sea mayor o igual a 200 células.^{10,11}

En poblaciones o países con alto riesgo de tuberculosis o endémicos se debe realizar búsqueda de tuberculosis latente e infección por hepatitis, varicela y herpes zóster previo a iniciar alemtuzumab. En caso de que la prueba de cribado sea positiva para infección latente deberá consultarse con infectología y otros especialistas según el caso (hepatólogo) para tratamiento previo inicio de la terapia.

El tratamiento debe ser supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la EM. Adicionalmente, dado el riesgo incrementado de eventos adversos autoinmunes durante el tratamiento con alemtuzumab, se recomienda proveer tratamiento específico para la o las condiciones autoinmunes identificadas previo al inicio de la TME.¹⁰

Se recomienda que luego de la infusión (al menos un mes o hasta la reconstitución inmune) el paciente lleve una dieta libre de no pasteurizados, productos crudos o carne poco cocinada.¹¹

EFICACIA Y RESULTADOS

Alemtuzumab se considera una terapia de alta eficacia, en los análisis de subgrupos de los ensayos pivotaes fase III demostró reducción en recaídas y actividad en resonancia magnética en las personas con enfermedad altamente activa. Comparado con interferón β , el tratamiento con esta terapia resultó en mejores resultados para el subgrupo de EM altamente activa: disminución significativa de la tasa anualizada de brotes y reducción en empeoramiento de la discapacidad a seis meses de tratamiento.⁸

De forma adicional, en análisis recientes se demostró que alemtuzumab tuvo mayor eficacia a los 36 meses vs interferón β 1-a en cada uno de los sistemas evaluados por la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), con mayor efecto observado en sistema sensorial, piramidal y cerebeloso, que se piensa son los que llevan al empeoramiento confirmado de la discapacidad.⁸

En el seguimiento a 12 años de los pacientes estudiados en el CAMMS223 se demostró la eficacia sostenida de alemtuzumab; 73% de la población estudiada no recibió más

de tres ciclos del fármaco,¹² sin otras alertas de seguridad.

En el análisis *post hoc* del estudio TOPAZ con seguimiento a nueve años de la primera aplicación del medicamento en la población de los ensayos CARE-MS I y II que cumplía criterios de enfermedad altamente activa, se demostró el beneficio, incluso para los pacientes con alta tasa de recaídas clínicas sin alta actividad radiológica.¹³

Existen diferentes estrategias de tratamiento para el uso de las TME: el escalamiento y el inicio temprano de terapias de alta eficacia (ya sea de inducción o como tratamiento continuo).^{14,15} Alemtuzumab se considera una terapia pulsada, de inducción, que puede usarse en ambos escenarios, previo análisis de riesgo-beneficio en cada paciente y de acuerdo con la actividad de la enfermedad y riesgo de acumulación de discapacidad.

EFFECTOS ADVERSOS

Los más comunes son relacionados con la infusión, en menos de 3% de los pacientes se presentan reacciones inmunes adversas (por ejemplo, hipersensibilidad o anafilaxia), por lo que debe tenerse el equipo requerido para el manejo de este potencial efecto.

Para minimizar y reducir la severidad de las reacciones se recomienda profilaxis con antihistamínicos no sedantes (loratadina o cinarizina) o antagonistas del receptor H2 (ranitidina o famotidina) y antipiréticos previo a cada infusión de alemtuzumab.^{5,9}

Otros efectos adversos comunes relacionados a infusión son el aumento de la frecuencia cardiaca y la reducción de la presión arterial, por lo que deben monitorizarse previo, durante y dos horas después del término de cada infusión. La mayoría de estos efectos pueden manejarse con intervención médica (farmacológica) o reduciendo la velocidad de infusión, incluso interrumpirla si lo ameritara.

Durante la infusión se presentan los siguientes efectos comúnmente: prurito en 14%, sarpullido en 53% y urticaria en 16%, puede presentarse diarrea hasta en 12% y náuseas en 21%, reacción a la infusión (hipersensibilidad) en 92%, desarrollo de anticuerpos (neutralizantes 5-94%, antialemtuzumab 29-83%, sin efecto significativo en la eficacia del medicamento), cefalea en 52%, insomnio y fatiga en 16%, artralgias en 12% y dolor de espalda también en 12%.

Puede presentarse enfermedad tiroidea asociada en 13-37%, por lo que se recomienda tamizaje con perfil tiroideo y vigilancia subsecuente.

Las infecciones se presentan hasta en 71% de los casos, pueden ser respiratorias, urinarias, genitales, pero serias en sólo 3%.

En menos de 1% de los casos se ha visto asociación con desarrollo de melanoma maligno, vitíligo, neoplasias malignas de tiroides, desórdenes de la coagulación, anemia

hemolítica, pancitopenia, meningitis por herpes, ideación suicida, enfermedades del tejido conectivo, cambios en el pigmento retiniano, enfermedad antimembrana basal glomerular, infección por varicela zóster.^{5,8}

Se recomienda de forma mensual monitorización de función de médula ósea (biometría hemática) y función renal, perfil tiroideo cada tres meses, hasta 48 meses después de la última dosis de tratamiento.¹⁶

CONSIDERACIONES EN REPRODUCCIÓN, EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Se debe descartar el embarazo previo al inicio de la TME con alemtuzumab. Se recomienda en mujeres en edad fértil anticonceptivos efectivos durante el tratamiento por al menos cuatro meses después de la última dosis administrada.

En general, las TME en EM son suspendidas previo a embarazo planeado excepto en casos de alto riesgo de reactivación de la enfermedad.^{5,9} Retrasar el embarazo se recomienda en pacientes con alta actividad de la enfermedad persistente; sin embargo, alemtuzumab se considera actualmente una opción para estas pacientes, siempre que pasen los cuatro meses después de la última infusión. En estos casos especiales, se recomiendan pruebas de función tiroidea previo a la concepción y estado eutiroideo al momento del embarazo.

Al ser un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG) se espera que cruce la placenta, aunque el grado de exposición depende de múltiples factores. Esta terapia puede resultar en la formación de autoanticuerpos, que también pueden atravesar la placenta y potencialmente producir enfermedades neonatales inmunomediadas. En un estudio que analizó los reportes de seguridad de los ensayos clínicos se encontró un caso de infección congénita por citomegalovirus, un aborto espontáneo, un aborto electivo por embarazo extrauterino y cinco nacidos vivos sin anomalías congénitas.¹⁷

Respecto a la lactancia, se desconoce si alemtuzumab está presente en la leche materna, se sabe que otras IgG sí lo están, por lo que debe evaluarse riesgo-beneficio en cada caso, así como la posibilidad de disminución de la cuenta de linfocitos en el lactante.¹⁸

REFERENCIAS

1. Syed YY. Alemtuzumab: a review in relapsing remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2021; 81 (1): 157-168.
2. Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol*. 2013; 4 (4): 1000152.
3. Zhang X, Tao Y, Chopra M, Ahn M, Marcus KL, Choudhary N, et al. Differential reconstitution of T cell subsets following immunodepleting treatment with alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol*. 2013; 191 (12): 5867-5874.
4. 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 Neuroinflamm*. 2016; 3 (1): e194.
5. Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ, Espinosa-Zacarías JP, Flores-Ramírez FG et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. *Med Interna Méx*. 2019; 35 (5): 732-771.
6. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP 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 (9856): 1819-1828.
7. 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 (9856): 1829-1839.
8. CAMMS223 Trial Investigators; Coles AJ, Compston DA, Selma JKW, Lake SL, Moran S et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008; 359 (17): 1786-1801.
9. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90 (17): 777-788.
10. Berger T, Elovaara I, Fredrikson S, McGuigan C, Moiola L, Myhr KM et al. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from european multiple sclerosis experts. *CNS Drugs*. 2017; 31 (1): 33-50.
11. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, Moreno Guillén S, Otero Romero S, Rus Hidalgo M et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; S0213-4853(19)30146-X.
12. Steingo B, Al Malik Y, Bass AD, Berkovich R, Carraro M, Fernández Ó et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*. 2020; 267 (11): 3343-3353.
13. Ziemssen T, Bass AD, Berkovich R, Comi G, Eichau S, Hobart J et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs*. 2020; 34 (9): 973-988.
14. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-efficacy therapies for treatment-naïve individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2022; 36 (12): 1285-1299.
15. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP, Havrdova E et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017; 89 (11): 1117-1126.
16. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24 (2): 96-120.
17. Valeria RC, Roberta L, Francesco S, Marcello M, Antonio C, Vincenzo BM. Pregnancy outcomes in alemtuzumab treated women with multiple sclerosis: a case series. *Neurol Sci*. 2021; 42 (8): 3427-3430.
18. Kashani N, Kelland EE, Vajdi B, Anderson LM, Gilmore W, Lund BT. Immune regulatory cell bias following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2021; 12: 706278.